TERCERA EDICIÓN

FARMACOLOGÍA Veterinaria

Héctor S. Sumano López • Luis Ocampo Camberos



FARMACOLOGÍA
Veterinaria

TERCERA EDICIÓN

FARMACOLOGÍA Veterinaria

Héctor S. Sumario López

MVZ, Méd. Cir. PhD
Profesor-Investigador de Tiempo Completo,
Departamento de Fisiología y Farmacología,
UNAM
Miembro del Sistema Nacional de Investigadores
y de la Academia Mexicana de Veterinaria

Luis Ocampo Camberos

MVZ, MSc
Profesor-Investigador de Tiempo Completo,
Departamento de Fisiología y Farmacología,
UNAM
Miembro del Sistema Nacional de Investigadores
y de la Academia Mexicana de Veterinaria



MÉXICO • BOGOTÁ • BUENOS AIRES • CARACAS • GUATEMALA LISBOA • MADRID • NUEVA YORK • SAN JUAN • SANTIAGO • SAO PAULO
AUCKLAND • LONDRES • MILÁN • MONTREAL • NUEVA DELHI SAN FRANCISCO • SINGAPUR • ST. LOUIS • SIDNEY • TORONTO

Director editorial: ***Alejandro Bravo Valdez*** **Supervisor de edición:** ***Roberto Palacios Martínez*** **Supervisara de producción:** ***Olga A. Sánchez Navarrete***

NOTA

La medicina es una ciencia en constante desarrollo. Conforme surjan nuevos conocimientos, se requerirán cambios de la terapéutica. El (los) autor(es) y los editores se han esforzado para que los cuadros de dosificación medicamentos sean precisos y acordes con lo establecido en la fecha de publicación. Sin embargo, ante los posibles errores humanos y cambios en la medicina, ni los editores ni cualquier otra persona que haya participado en la preparación de la obra garantizan que la información contenida en ella sea precisa o completa, tampoco son responsables de errores u omisiones, ni de los resultados que con dicha información se obtengan. Se recomienda recurrir a otras fuentes de datos y sobre todo consultar la parte informativa adjunta a cada medicamento, para tener certeza de que la información de esta obra es precisa y no se han introducido cambios en la dosis recomendada o en las contraindicaciones para su administración; esto es de particular importancia con respecto a fármacos nuevos o de uso no frecuente.

FARMACOLOGÍA VETERINARIA



Edificio Punta Santa Fe

Prolongación Paseo de la Reforma 1015

Torre A, Piso 17, Colonia Desarrollo Santa Fe

Delegación Alvaro Obregón

C.P. 01376, México, D.F.

Miembro de la Cámara Nacional de la Industria Editorial Mexicana, Reg. núm. 736

ISBN 970-10-5696-5

ISBN 970-10-1436-7 (2a. ed., 1997)

1234567890 ***Impreso en México***

09875432106 ***Printed in México***

Farmacología Veterinaria, ***de Héctor S. Sumano López / Luis Ocampo Caraberos se terminó de imprimir en marzo de 2006 en Litográfica Ingramex, S.A. de C.V. Centeno 162-1, Col. Granjas Esmeralda México, D.F.***

Colaboradores

LILIA GUTIÉRREZ OLVERA

MVZ, M en C, PhD

Profesora de Tiempo Completo en Farmacología

Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, UNAM

RITA AGUILERA JIMÉNEZ

MVZ, M en C

Profesora de Tiempo Completo en Farmacología

Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, UNAM

CARMEN CARBONELL DE REINARTZ

MVZ, M en C

Profesora de Asignatura en Farmacología

Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, UNAM

DAVID PÁEZ ESQUILANO

MVZ

Profesor de Tiempo Completo en Farmacología

Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, UNAM

Contenido

Prefacio de la tercera edición

En este momento hay más científicos en activo, que los que se pueden reunir al considerar toda la historia de la humanidad. Por lo tanto, la información que se genera a diario es increíblemente basta, variada y rica. Se calcula que un individuo que ya se encuentra actualizado tendría que leer 40 horas diarias para mantenerse al día. Escapa a nuestras posibilidades una obra enciclopédica que considere este tren de productividad. Esas funciones son del ámbito de los sistemas de acopio electrónico propias de este mundo cibernético. La farmacología que se vierte en estas páginas es, por lo tanto, el producto del compromiso que adquirimos como autores con el lector, intentando establecer un vínculo entre el devenir de la información farmacológica y el quehacer clínico. Así pues, las palabras que se eligen para establecer un hecho farmacológico como cierto, son válidas en el mejor de nuestro entendimiento, pero sólo por un tiempo limitado, hasta que surge nueva información que matice estas 'Verdades" o incluso las contradiga.

En este sentido, se han reescrito muchos capítulos, por ejemplo: se revisaron los principios generales de la farmacología; se reescribieron por completo los capítulos referentes a los antimicrobianos; se presentan de una manera totalmente diferente los capítulos de antisépticos y desinfectantes, haciendo énfasis en su uso clínico; se redujo el capítulo de antiparasitarios tratando de hacerlo más pragmático y se incorporaron los datos relevantes que permitieron actualizar a los medicamentos que actúan en el sistema nervioso.

Se presentan de manera novedosa también los capítulos de líquidos y electrólitos y la terapia antiinflamatoria. A lo largo del texto se incluyen nuevos capítulos y subcapítulos, como los referentes a vitaminas desde un punto de vista terapéutico y no nutricional, la farmacología gastrointestinal, el tratamiento de la diabetes, la inmunomodulación y otros. En lo referente a lexicología se hace énfasis en la información sobre reacciones adversas de los fármacos y se abrevió la información acerca de toxicología.

En síntesis, el espíritu central que motivó la realización de este tercer esfuerzo de reedición de *Farmacología veterinaria* no sólo se basó en una simple compilación de información farmacológica en torno al ejercicio profesional del veterinario; emana de la interacción y retroalimentación que hemos tenido con nuestros colegas iberoamericanos a lo largo de casi tres decenios, y a quienes dedicamos este esfuerzo.

Escaneado Por ***Andrés Orbes***

A la comunidad veterinaria de Iberoamérica

Parte I

Introducción

1

Antecedentes históricos de la farmacología

Este capítulo comprende:

Antecedentes históricos de la farmacología

La historia de la farmacología se remonta a los albores mismos de la existencia humana, y se puede afirmar que dondequiera que el hombre se agrupó en sociedades surgió también el empleo de sustancias de todo tipo a las que se adjudicaron diversas propiedades curativas. Por otro lado, no resulta sencillo diferenciar la historia de la farmacología de la de muchas otras ramas de la medicina; de hecho, están indisolublemente ligadas, y pese a la división moderna de esta ciencia debemos obligarnos a recordar siempre que, durante milenios, el arte de curar no ha sido más que una sola y admirable entidad.

El estudio de la farmacología, así como el de la medicina en un contexto más general, lleva inexorablemente al planteamiento de varias cuestiones que se encuentran entre las más arduas y complejas que rigen la existencia humana: el dolor, el sufrimiento, la curación, el misterio de la vida y la muerte. Estos problemas universales han sido enfrentados de maneras muy diversas por los hombres de todas las razas y regiones del planeta, y sin embargo nos hablan de la unidad fundamental del género al cual pertenecemos.

En todas las culturas, diversas sustancias han sido empleadas para curar y para dañar, como "filtros de amor" o para devolver la salud, como antídotos contra la brujería y con el fin de privar al enemigo de la fuerza o hasta de la vida. Las reflexiones del gran pensador francés Bachelard a propósito de la formación del espíritu científico se relacionan muy de cerca con esas sustancias, su empleo y las concepciones que las rodean y se pueden extender en gran medida a diferentes épocas que él estudió, en especial de los siglos XVII y XVIII; de hecho, estas cuestiones sobreviven el día de hoy y continúan ofreciendo un campo fértil para investigaciones de carácter interdisciplinario y de frontera.

Las enormes áreas y diversas etapas que abarca la historia de la farmacología no se pueden detallar en esta obra, donde primero nos limitaremos a ofrecer un resumen de los antecedentes médicos de las principales culturas de la antigüedad, para esbozar después la evolución de la farmacología occidental, que por razones históricas ha venido a convertirse en la síntesis de las demás y se ha constituido en la columna vertebral de los adelantos científicos en el área.

El arte de curar en los albores de la humanidad

Entre los pueblos del Neolítico, la preparación de todo tipo de pócimas y venenos está bien documentada, así como de sustancias con virtudes supuestamente curativas. En el pensamiento primitivo las sustancias poseen vida propia, y se les atribuye toda la gama de propiedades que se adscriben a los seres vivos. Para descubrir la manera en que vivían nuestros ancestros más antiguos resulta muy ilustrativo conocer cómo subsisten aún las culturas del Cuaternario que han permanecido hasta nuestros días. Sus prácticas y creencias ilustran muchos de los mitos que debe haber tenido el hombre de Cro-Magnon y el de Neanderthal, así como las ceremonias que celebraban. Por ejemplo, los miembros de la tribu de los massai, del este africano, consideran que si al preparar el hidromiel cometen faltas a la castidad no deben beberlo, pues de lo contrario sus abejas volarían y se alejarían para siempre. Los wandorobbo, tribu de la misma región, consideran que la simple presencia de una mujer en las cercanías de un hombre que prepara un veneno le quitaría a éste su poder. Obviamente, es la magia la que rige esta línea de pensamiento, y lo mismo ocurría en la vida diaria del hombre de las cavernas europeas y asiáticas. El impresionante paralelismo que puede establecerse entre los suicidios colectivos de algunas tribus africanas en el siglo XIX mediante la ingestión del haba de Calabar *(Physostigma venenosum)* y las muertes colectivas de los fieles de una secta religiosa en Georgetown, ocurrida en nuestros días, posiblemente revela el origen de ciertos osarios colectivos encontrados en algunas cavernas de la época glacial, y nos conduce a reflexiones interesantes aunque de no fácil solución.

En los albores de la historia el hombre no consideraba la muerte y la enfermedad como fenómenos naturales. Los miasmas desconocidos que lo privaban de la salud y la vida debían provenir de los dioses, que eran los únicos con la capacidad de suprimir los sufrimientos. Por lo tanto, las curaciones debían ser obra de la magia y había muy poco lugar para los tratamientos racionales de, por ejemplo, perturbaciones graves del equilibrio homeostático; recurrir a los buenos oficios del brujo ante la divinidad siempre parecía la manera más natural y directa de enfrentar las enfermedades. Es probable que el hombre del Cuaternario haya utilizado sustancias para curarse de manera bastante precisa cuando padecía males que no eran demasiado graves y que no ponían en peligro la vida. Así, hay evidencias del uso de cataplasmas vegetales capaces de detener las hemorragias, y otros testimonios elementales de los esfuerzos del hombre del Paleolítico por restituirse la salud. Las cavernas del Cuaternario ofrecen sin duda uno de los más ricos testimonios sobre la vida de los primeros hombres de la actual raza europea. Las figurillas descubiertas por los exploradores en cavernas como Altamira, Trois Fréres y Tuc D'Audoubert son algunos de los más ricos vestigios sobre el modo de vida de nuestros antepasados europeos. Los enigmáticos dibujos de las figuras revestidas con pieles que representaban a los chamanes y que fueron trazadas directamente sobre la roca por la

mano diestra de artistas desconocidos permiten vislumbrar la eterna lucha contra el mal, la enfermedad y la muerte. La medicina y las sustancias usadas en aquellos días no deben corresponder forzosamente al criterio que tenemos sobre lo "primitivo"; de hecho, hay indicios que sin duda demuestran que las trepanaciones se realizaban con cierta frecuencia (y que con esa práctica se pretendía expulsar a los malos espíritus que se posesionaban de un hombre), y los cráneos recuperados revelan que los individuos así exorcizados solían curar y recuperarse satisfactoriamente. Casi en nuestros días, otro pueblo del Mesolítico, una tribu aborigen de la floresta amazónica, asombró a la comunidad médica con su conocimiento sobre un jugo vegetal, el curare, que en su momento generó muchas interrogantes. Se podrían describir innumerables ejemplos más, pero baste decir que en la mentalidad primitiva, los esfuerzos por asignar a una sustancia las características vivas para considerarla como buena o mala, salubre o mortífera, reveladora de los secretos del bien y el mal y de la vida del más allá tenía importancia capital en la vida diaria. Y esos mismos esfuerzos continúan ocupando un lugar central en la mentalidad del hombre actual.

Fármacos del Cercano Oriente

Gracias a la difusión del arte de la escritura (3500 a.C.) ha sido posible obtener valiosa información, por escasa que sea, sobre el *ars medica* de los pueblos sumerios, babilonios, asirios y varios más del pasado remoto del Cercano Oriente. Por ejemplo, la Biblia en el Antiguo Testamento hace frecuentes referencias a determinadas reglas higiénicas, y las tablillas de arcilla que emplearon los sumerios contienen alguna información sobre prácticas curatorias y sustancias terapéuticas de diversa índole.

Las más antiguas recetas médicas de que tenemos noticia se grabaron unos 3000 años a.C. en una tablilla de arcilla con escritura cuneiforme. Ahí se describe una sustancia que se elaboraba a partir de "semillas de carpintero, gomorresina de marcasi, tomillo, yodo en polvo y cerveza"; otra receta estipula que hay que "pulverizar raíces de planta de la Luna y peral blanco, para diluir en cerveza", aunque en ambos casos se desconoce la indicación para el remedio. No obstante, el alcohol de la cerveza continuaría siendo un ingrediente común de los medicamentos para uso en seres humanos durante muchos siglos más. Desde esa época tan temprana se suscitó uno de los dilemas clásicos de los gobiernos que enfrentan el uso de drogas que al mismo tiempo son potencialmente dañinas y beneficiosas. También las culturas precolombinas tuvieron que enfrentar en su tiempo su conocido consumo de sustancias como la coca y la cuestión del control y su venta. Los más antiguos códigos legales y morales de la humanidad ya mencionan los peligros del abuso del alcohol, así como las penalidades a que se haría acreedor quien infringiera la ley.



Fig. 1-1. Historias de Herodoto.

La ciencia que floreció a orillas del Nilo

La sociedad egipcia de la antigüedad era un organismo complejo y bien desarrollado, con castas claramente definidas y un conocimiento más que mediano de las principales técnicas farmacológicas elementales, y por ello el arte de curar mediante sustancias ocupaba un lugar principal y destacado entre las profesiones; el gran desarrollo que se logró fascinó a muchos extranjeros, como Herodoto, que fue el primero de todos ellos en visitar el país e informar sobre sus costumbres (fig. 1-1).

Las ciencias egipcias se encuentran fuertemente ligadas al misterio religioso, que en Egipto, más que en ninguna otra región del mundo, se sumerge de lleno en las cavilaciones sobre el mundo de los muertos y la vida en el más allá. Los mitos egipcios explican la estructura del cuerpo médico y los procedimientos terapéuticos, pero también anteponen el continuo interés que dominaba el alma egipcia: el viaje al más allá. El primer médico egipcio de quien se tiene noticia fue el legendario Imhotep (*Imuthes*, en griego), quien fue primer ministro o gran visir del faraón Djoser, unos 3000 años a.C. A manera de leyenda, los antiguos egipcios atribuían a Imhotep la edificación de la pirámide escalonada de Saqqarah, una de las primeras pirámides levantadas en Egipto, y le confirieron la dignidad de dios de la medicina. En Grecia, la figura de Esculapio se identificó con la de Imhotep, ya que llevaba a cabo curas maravillosas muy similares, según varias leyendas griegas antiguas. Sin embargo, no resulta difícil rastrear las diferencias entre aquella deidad egipcia, a quien se suponía hijo de Ptah, y el dios helénico, de quien se decía era hijo de la unión de Apolo y Coronis. La serpiente, que se considera el símbolo de Esculapio, se convirtió en el símbolo de la medicina y

aún se continúa utilizando hasta nuestros días: ese animal asciende reptando alrededor de una vara, en una representación característica que recibe el nombre de "*Caduceo de Esculapio*".

Los papiros que crecen a orillas del Nilo fueron empleados por los egipcios para escribir sobre sus tallos prensados; varios de esos escritos, milagrosamente preservados de la destrucción durante milenios, pudieron descifrarse en la época moderna. Uno de los más célebres es el llamado Papiro de Ebers, que en realidad es una compilación de textos médicos que datan aproximadamente de 1550 años a.C. y constituye una de las colecciones de documentos más antiguas del mundo sobre el arte de curar. Las 700 fórmulas que se incluyen en el Papiro de Ebers (así llamado en honor del alemán que lo adquirió en 1873) mencionan su uso contra gran variedad de dolencias, mezclando la sabiduría popular y la superstición con procedimientos racionales, que resultaban muy avanzados para la época. En el documento se incluye la metodología para la preparación de algunas medicinas y se mencionan sustancias como aceite de ricino, escila, opio y sulfato de cobre, todas las cuales continúan siendo de amplio uso en la actualidad. Otro documento, llamado Papiro de Nahourn y al que se le calcula una antigüedad cercana a 19 siglos a.C., ya incluye recetas para la preparación de sustancias que se emplearían en medicina veterinaria. Finalmente, el Papiro de Edwin Hearst resume muchas técnicas quirúrgicas para el tratamiento de diversas heridas y permite entrever en el milenario Egipto la compleja estructura que había adquirido la casta de los hombres consagrados a la preservación de la salud. Herodoto nació en Halicarnaso de Caria y es considerado el "Padre de la Historia". Describió en sus relatos de viajes las prácticas médicas egipcias, que incluían por ejemplo la obligatoriedad de ejercer determinadas actividades por especialización, so pena de severos castigos.

Hasta nosotros han llegado escasas noticias respecto a las actividades farmacológicas de muchos pueblos, pero el *modus operandi* de los egipcios se conoce bastante más a fondo y constituye uno de los mejores ejemplos del tesón y la inteligencia humanos, que florecieron admirablemente en el milenario país de los faraones. Ellos dividieron la práctica de la medicina en partes separadas, de modo que cada doctor era responsable de una sola enfermedad; en consecuencia existieron innumerables doctores, algunos especializados en enfermedades de los ojos, de la cabeza, de los dientes, del estómago y así sucesivamente, en tanto que otros trataban las enfermedades que no se podían localizar con toda exactitud.

En lo que se refiere al periodo de duelo y los funerales, cuando un hombre distinguido moría, todas las mujeres de su familia se recubrían la cabeza y el rostro con barro y, mientras el difunto era dejado dentro de la casa, ellas vagaban por la ciudad con los parientes femeninos, se aseguraban los vestidos con un cinto y se azotaban los senos desnudos. Los hombres seguían el mismo procedimiento, llevando un cinto y azotándose como las mujeres. Una vez terminada la ceremonia, llevaban el cuerpo para ser momificado.

La profesión de momificador era distinguida. Cuando se les llevaba un cuerpo, los embalsamadores mostraban diversos modelos de madera, pintados para que parecieran naturales, y graduados por calidades; la clase mejor y más costosa se dice que representaba a un ser cuyo nombre les daba miedo mencionar: "Osiris". La categoría siguiente era algo inferior y más barata, en tanto que la tercera era la más barata de todas. Destacando estas diferencias en la calidad, preguntaban cuál de las tres se requería. Los deudos del difunto, tras ponerse de acuerdo en el precio, se marchaban y dejaban que los embalsamadores hicieran su trabajo. El proceso más perfecto se describió así:

> *"Se extrae tanto como sea posible del cerebro a través de las fosas nasales con un gancho de hierro y lo que el gancho no pueda alcanzar es enjuagado con drogas; a continuación, se abre el costado con un cuchillo afilado y se extrae todo el contenido del abdomen. Posteriormente, la cavidad se limpia y se lava cuidadosamente, primero con vino de palma y después con una infusión de especias disueltas. Después se llena con mirra pura, casia y toda otra sustancia aromática con la excepción de incienso y se cose de nuevo, tras lo cual el cuerpo se coloca en nitro, completamente cubierto, durante setenta días, nunca más. Cuando ha transcurrido este periodo, que nunca debe prolongarse más, se lava el cuerpo y se envuelve de pies a cabeza en linos cortados en tiras e impregnados en su lado interno con goma, que comúnmente es usada por los egipcios en vez de la cola. En esta condición, el cuerpo se devuelve a la familia, que ya tiene hecho un estuche de madera, con la forma de la figura humana, dentro del cual se coloca. El estuche se cierra entonces, se sella y se almacena en una cámara sepulcral, erecto contra la pared.*
>
> *"Cuando por economía se escoge la segunda calidad, el tratamiento es diferente. No se hace incisión y los intestinos no se retiran, pero se inyecta aceite de cedro con una jeringa al interior del cuerpo a través del recto, que se liga después para impedir que escape el líquido. El cuerpo se remoja entonces en nitro durante el número de días prescrito, tras lo cual se drena el aceite. El efecto de esto es tan poderoso que en tanto escapa el liquido del cuerpo lleva consigo el estómago y los intestinos en estado líquido, y como la carne también es disuelta por el nitro, del cuerpo solamente se conservan los huesos y la piel. Después de este tratamiento se devuelve el cuerpo a la familia, sin más ceremonias.*
>
> *"El tercer método, usado para embalsamar los cuerpos de los pobres, consiste simplemente en limpiar los intestinos con una purga y mantener el cuerpo 70 días en nitro. Entonces se devuelve a la familia para que se lo lleve."*

Farmacología en la sociedad hindú

Varios elementos exóticos para los occidentales aparecen en la antiquísima cultura de la India. Por ejemplo, el tratamiento recomendado para las mordeduras de serpientes se remonta a muchos siglos de antigüedad, y la muerte por esta causa se describe en varios pasajes de los *Vedas*, que eran los escritos sagrados de la religión brahmánica. Los conceptos médicos y farmacológicos más antiguos se encuentran especialmente en las páginas del *Atharvaveda*, uno de los libros escritos en verso que integran los *Vedas* y cuya antigüedad se remonta probablemente a 1500 años a.C. Según algunos autores posteriores, un brahmán llamado Dhanvantari recibió de Brahma un sistema terapéutico llamado Ayurveda, que sentó las bases de la medicina hindú. Dhanvantari fue considerado por los hindúes de la antigüedad un ser divino, aunque posteriormente su estatura se redujo a proporciones más humanas. Gran parte de su conocimiento se relacionaba con su habilidad para curar las mordeduras de serpientes, que en aquel país fácilmente pueden ser letales.

Al igual que en muchas otras culturas de la antigüedad, el conocimiento anatómico hindú era muy imperfecto, debido en gran parte a los prejuicios religiosos que impedían el estudio de cuerpos humanos. En gran medida, ello impulsó el desarrollo de las investigaciones de sustancias de todo género, y varias se han incorporado a nuestro arsenal médico actual.

Los tratados médicos de la época de oro de la medicina hindú, el *Caraka-Samhita* y el *Susruta-Samhita*, datan de un prolongado periodo histórico que los expertos sitúan entre 800 años a.C. y 1000 años d.C. Durante ese enorme lapso, ambos tratados (como muchos otros en la India) recibieron aportaciones colectivas que finalmente se plasmaron en un corpus complejo y difícil, el cual junto a las creencias religiosas tradicionales muestra un incipiente pero firme conocimiento de las sustancias y la forma en que actúan en el organismo vivo. El libro médico atribuido a Caraka (que lleva el nombre de su autor) describe el empleo de 500 plantas medicinales indígenas, mientras que el tratado atribuido a Susruta incluye 760. Ahí se menciona ya el cardamomo *(Elettaria cardamomum)*, una planta que contiene un valioso aceite que constituye hasta 10% del fruto y entre cuyos componentes principales están la cineola ($C_{10}H_{18}O$) y el α-terpinilacetato ($C_{12}H_{20}O_2$); junto con la canela ocupa un lugar destacado entre los vegetales que los herbolarios hindúes han agregado a la práctica médica moderna. La canela, producto del canelo *(Cinamomun zeylanicum)*, no es originaria de la India, sino de la actual Sri Lanka, pero reviste gran importancia en la herbolaria hindú. Su exquisita fragancia y sus propiedades la hicieron motivo de poemas, leyendas, tratados médicos... y hasta guerras comerciales. La canela contiene 0.5 a 1% de aceite esencial, cuyo principal componente es el aldehído cinámico (C_9H_8O). Aunque en la actualidad es posible la síntesis química del aceite, el cultivo de la canela sigue ocupando un importante lugar entre las exportaciones tropicales de plantas terapéuticas.

Es probable que el conocimiento médico de los hindúes haya influido en los pensadores griegos del periodo clásico aun antes de las campañas de Alejandro, pues aquéllos consideraban que el cuerpo humano contiene tres sustancias elementales: aire, flema y bilis, teoría similar a la de los cuatro humores de los médicos griegos. El concepto hindú de salud, es decir el equilibrio de estos tres elementos, resulta sorprendentemente afín a nuestra moderna concepción del equilibrio homeostático.

En la India, el gran respeto que su religión tradicional profesa por todas las formas vivientes alentó en gran medida el desarrollo de la medicina veterinaria. Es probable que el pastoreo de los rebaños sagrados y el gran respeto que éstos inspiraban sugiriera la inoculación de la viruela en seres humanos (la viruela ataca con frecuencia a los vacunos), pues son muchas las opiniones que señalan que las prácticas de inmunización se originaron en la India.

Farmacología del Imperio Celeste

Aunque resulta indudable que los conocimientos farmacéuticos de los chinos se remontan a épocas que colindan con la etapa neolítica, se sabe poco sobre las prácticas médicas de aquel país antes del tercer milenio a.C. Según las tradiciones mandarinas el *Nei-ching*, un semimítico y venerable texto médico original, data del tercer milenio a.C., aunque su antigüedad no se puede establecer con seguridad más allá del siglo III a.C. El emperador Fu Hsi (quien reinó en el año 2953 a.C.) es conocido por sus aportaciones a la medicina y lo sucedió Shen Nung, que también hizo grandes contribuciones a la ciencia médica del Imperio. Podríamos llamar a Shen Nung "el padre de la farmacopea china", pues a él se le atribuyen la agricultura y la terapia mediante hierbas. Sin embargo, es preciso recordar que la vida de estos dos emperadores (así como la de Huang-Ti, el tercero de los "Tres Augustos Soberanos") está envuelta en la leyenda, y los hechos que se relatan sobre ellos todavía distan mucho de tener una completa certidumbre histórica.

Chang Chung Ching, el Hipócrates chino, fue el descifrador de los antiguos tratados sobre sintomatología y terapéutica. Fue el primer médico que diferenció claramente los síntomas *yin* y *yang*, que constituyen el eje sobre el cual se centra todo el edificio de la medicina china. Chang Chung Ching nació en Nie-Yang hacia los años 158-166 d.C. y se labró una sólida reputación gracias a sus trabajos de bibliófilo en textos más antiguos; compiló un excelente tratado al que tituló *Shang-han lun*, que se traduce como "Tratado de las enfermedades producidas por el frío". El libro de este médico conti-

núa estudiándose en la actualidad, a 1 800 años de su publicación original.

También del mismo periodo histórico (siglo II d.C.) son los trabajos de Hua T'o, gran cirujano de la provincia de Anhwei; sus descubrimientos más importantes incluyen el arte de las incisiones abdominales y la práctica de la anestesia, según los antiguos textos chinos. El origen de las trepanaciones, que parece que Hua T'o efectuaba con absoluta seguridad, puede remontarse a las prácticas del paleolítico que hemos descrito antes, pues también en China se consideraba la apertura del cráneo un buen medio para permitir la salida de los demonios que infestaban la cabeza de un paciente. En la India se menciona la misma operación, asociada con el nombre de Jivaka, quien más tarde sería el médico de Buda. Desde el año 2800 a.C. hay indicios del empleo del cáñamo *(Cannabis sativa)* para aprovechar sus fibras en el arte de la cordelería, pero no es seguro que su empleo como narcótico sea tan anterior a la época de Hua T'o. A este médico, a quien la medicina china le debe la práctica de la hidroterapia, también se le atribuye una curiosa leyenda, que resulta descriptiva del destino de los hombres de ciencia de aquellos lejanos días. Se dice que Ts'ao Ts'ao, emperador del norte de China, sufría violentos dolores de cabeza, y que Hua T'o logró curarlo en una sola sesión mediante el empleo de la acupuntura. A partir de ese momento el monarca se empeñó en retener a su servicio a tan hábil médico, pero Hua T'o escapó de su servicio. El emperador lo hizo aprehender y decretó su muerte en el año 208 d.C.; Hua T'o le encargó a su verdugo el cuidado de sus obras, pero éste no aceptó, pues estaba muy temeroso por el castigo que pudiese recibir, así que el infeliz prisionero quemó su manuscrito antes de morir. Por esa razón sólo se pudieron registrar partes aisladas de sus conocimientos, que eran conocidos por sus contemporáneos. Las diferentes versiones de la obra de Hua T'o se han reimpreso sin cesar desde la muerte de su autor.

A otro autor chino, Ko Hung, se le atribuye un tratado sobre alquimia, dietética y magia, el *Pao-p'u tzu-nei wai p'ien*, donde se menciona al cinabrio (mineral compuesto de azufre y mercurio), que estuvo en uso durante varios siglos para curar diversas enfermedades, entre las que se contaba la sífilis después de haber entrado en contacto con pueblos extranjeros durante los siglos XVI y XVII. El cinabrio es sólo una de las sustancias aportadas por los chinos a la moderna farmacopea; también se incluyen en la lista aceite de ricino, ruibarbo *(Rheum raponticum)*, hierro (empleado en el tratamiento de la anemia), caolín, acónito *(Aconitum)*, alcanfor (compuesto orgánico cuya fórmula molecular es $C_{10}H_{16}O$, derivado de *Cinnamomum camphora*), mahuang (*Ephedra vulgaris*, en uso desde hace más de 4 000 años) y el controvertido ginseng (originalmente el *Panax schinseng* y en la actualidad también la variedad americana *Panax quinquefolium*).

Cualquier enumeración de las contribuciones chinas a la farmacopea moderna es apenas una ligera imagen del total de las listas. Las fórmulas más importantes del arsenal chino fueron cuidadosamente editadas por el enciclopedista Li Shih-Chen, compilador del *Pen-t'sao kang-mu* o "Gran farmacopea", que apareció durante la vida del compilador entre 1552 y 1578. El trabajo de este sabio ocupa 52 volúmenes y ha sufrido continuas revisiones y depuraciones, así como frecuentes adiciones, aunque hay partes considerables que no han variado mucho. El monumental trabajo sigue estudiándose en la actualidad en las universidades chinas, donde ha renacido el interés por la ciencia tradicional, unido al conocimiento de la farmacología occidental.

Acervo de las culturas precolombinas

Estas culturas, hasta donde se conoce, se desarrollaron en condiciones del todo independientes de las del Viejo Mundo; y al igual que en los otros continentes, debido a sus preocupaciones metafísicas y religiosas, los antiguos pobladores de América desarrollaron en el seno de sus respectivas culturas una riqueza sorprendente de conocimientos farmacológicos que maravillaron a los conquistadores españoles y portugueses de la porción meridional del territorio americano, así como a los holandeses, franceses, alemanes e ingleses de la parte septentrional. De hecho, los misterios de sus conocimientos científicos fueron revelados a los médicos occidentales antes que los de otras culturas (con la posible excepción de la medicina árabe), y por ello tuvieron un gran influjo en el desarrollo del pensamiento médico de la época del Renacimiento. Los colonos europeos que llegaron a las tierras recién descubiertas adoptaron gradualmente los antiguos conocimientos indígenas, y las grandes ciudades coloniales se convirtieron en centros de una fecunda y productiva hibridación de conocimientos de toda índole.

Las aportaciones de las culturas americanas a la herbolaria en especial y a la farmacopea en general fueron cuantiosas, y no se limitan a una zona geográfica o determinada etnia; sin embargo, destacan las contribuciones de tres de esas culturas: maya, inca y azteca, que por haber alcanzado un alto grado de desarrollo en general, contaban con un acervo particularmente rico de conocimientos.

Mayas

Reconocidos por su pericia astronómica, su arte arquitectónico, su obsesión por los cálculos cronológicos y aritméticos y por su delicado arte, también supieron explotar gran parte de los recursos puestos a su disposición en la vasta zona centroamericana donde establecieron sus ciudades.

Integraron una gran cantidad de fármacos de origen vegetal a su vida cotidiana; por ejemplo, los oxitócicos de diferente composición se convirtieron en eficaces apoyos de la voluntad de los dioses, y los partos que terminaban venturosamente, así como los abortos de diverso origen, eran acelerados con la administración de infusiones y brebajes de *Montanoa tomentosa, Amonium sp., Smilax rotundifolia* y varias plantas más.

Hay evidencias que documentan que hace más de 3 000 años se empleaban ciertos hongos alucinógenos en las tierras altas de Guatemala; su uso y los poderosos estímulos sensoriales que producían le dieron un carácter peculiar a la religión maya. Es posible que la amanita (hongo alucinógeno también empleado por ciertas culturas siberianas) se haya incorporado a algunos ritos de los mayas, que la denominaron *Kakaljá-ikox*, que significa "hongo del rayo". Se suponía que este hongo se relacionaba con Raya Kakaljá, Dios del Rayo.

Incas

La religión inca se valía del éxtasis producido por varias sustancias para alcanzar el contacto con la divinidad, así como para propósitos adivinatorios. La adivinación podía llevarse a cabo estudiando las contorsiones de las serpientes y las posiciones que presentaban las hojas de la coca cuando se vertían en un plato especial. Otro método consistía en beber *ayahuasca*, un narcótico que ejerce un efecto profundo en el sistema nervioso central.

Los incas creían que el fuego permitía el contacto con los poderes sobrenaturales mientras un sacerdote narcotizado con coca *(yacarca)* efectuaba un ritual de adivinación. No es fácil determinar el grado de empleo de la coca en la antigua sociedad inca, aunque diversos elementos indican que su uso no era universal. Otro elemento empleado en los encantamientos incas era un extracto de *Anendathena coluberina*, planta muy cercana a la *Anendathena peregrina*, que crece silvestre en las planicies de la cuenca del Orinoco. Pocos años después de la conquista del imperio inca, en un informe de 1571 se menciona que para profetizar, los sacerdotes indígenas se ponían en contacto con el diablo a través de una intoxicación provocada por una bebida que tenía el nombre de *chicha*. La *chicha* se reforzaba con *uillca*, nombre genérico de las especies de *Anendathena*.

Aztecas

La carrera del *ticitl* o médico azteca era severa y difícil e incluía el estudio de la basta flora americana, con lo que se familiarizaba al aspirante a curandero con la abundante herbolaria de su cultura. El ejercicio de la medicina se transmitía de padres a hijos, y en la profesión se distinguían varias castas; la correspondiente a los modernos especialistas en farmacología podría ser la de los *papiani* o *panamacani*, quienes conocían los secretos de las diversas plantas. Según los testimonios de Alva Ixtlixochitl y otros que vivieron en épocas de la Conquista y que por ello pueden haber recurrido a fuentes de primera mano para obtener su información, los indígenas sembraban jardines especializados y llegaron a practicar los rudimentos de la técnica experimental para determinar los efectos de las plantas sobre el organismo humano.

Las actividades médicas se encontraban protegidas por la diosa *Tlazolteotl*, en tanto que *Centeotl* o *Temazcaltoci* velaba por las hierbas medicinales y los baños terapéuticos. La mayor parte de los remedios de los antiguos mexicanos provenían del reino vegetal, aunque abundaron también los remedios de origen mineral y animal. Francisco Javier Clavijero, autor de la obra *Historia Antigua de México*, refiere que el médico español Francisco Hernández conoció en 1570 *"...como 1 200 plantas con sus nombres mexicanos y sus diferentes usos en medicina"*, y agrega que *"...al indio le preocupaba fundamentalmente la aplicación farmacológica de las plantas"*. Clavijero puntualizó los nombres indígenas de varias de las plantas americanas que se integraron a la farmacopea de los europeos: la xalapa o jalapa *(Exogonium purga)*, un hidragogo catártico activo que aún se utiliza, la zarzaparrilla (género *Smilax* de la familia de las liliáceas), el copal *(Hymenaea courbaril)*, la *tacamaca* (género *Populus*), el liquidámbar *(Liquidambar styraciflua)*, entre muchas más.

Ninguna historia de la farmacología mexicana puede considerarse completa si no se hace mención de dos documentos del siglo XVI, muy cercanos a la época de la Conquista, que pueden considerarse modelos en su género: el *Herbario de la Cruz-Badiano* y las obras del médico sevillano Nicolás Monardes: *"...Dos libros, uno que trata de todas las cosas que traen de nuestras Indias occidentales, que sirven al uso de la Medicina y cómo se ha de usar la rayz del Mechoacan, purga excelentísima. El otro trata de dos medicinas maravillosas que son contra todo veneno"*. El otro libro mencionado se tituló *"De la Piedra Bezaar y de la yerba Escuencorcera"*. Las obras de Sahagún, Motolinía y de las Casas, obviamente (junto con las de muchos otros cronistas de la época) contienen noticias de gran interés e importancia.

El *Herbario de la Cruz-Badiano* debe su nombre a Martín de la Cruz, profesor indígena, autor del texto en náhuatl original y a Juan Badiano, también indígena y traductor de la obra al latín. La obra constituye un tratado exhaustivo de la farmacopea indígena de la época, y ha conservado los elementos mágicos y religiosos que seguramente estaban presentes en la práctica diaria de los médicos aztecas. Estudia los remedios vegetales para muchas enfermedades, así como los posibles encantamientos y hechizos para restablecer la salud, dentro de la cosmovisión de los antiguos mexicanos. Pero no fue esta obra maravillosa la que en Europa hizo popular el

conocimiento de la herbolaria mexicana, pues el manuscrito no se publicó sino hasta 1929. La tarea de difundir ese conocimiento le tocó a la obra de Monardes, pues desde 1565 sus ediciones empezaron a circular en las universidades del Viejo Mundo, y gracias a la meticulosidad de sus descripciones se permitió el empleo de la herbolaria mexicana por los galenos europeos, quienes descubrieron que en determinados casos las prescripciones indígenas eran más eficaces que sus propios procedimientos tradicionales. Los recetarios indígenas provocaron una verdadera renovación en muchas áreas del conocimiento, así como las inevitables especulaciones y pistas falsas que toda gran incorporación de conocimientos de una cultura extraña provoca en la cultura receptora. La transferencia de conocimientos que permitió el contacto de los facultativos europeos con los curanderos indígenas se tradujo en un intercambio afortunado y bienvenido por ambas partes, que enriquecieron considerablemente sus respectivos caudales de procedimientos farmacológicos.

Desarrollo de la farmacología occidental

Carácter distintivo de la medicina griega

La ciencia griega es inconfundible por la agudeza y equilibrio de sus juicios, y aún constituye el modelo ético supremo y el primer capítulo brillante del conocimiento, sin influencias míticas y religiosas, que dieron paso a un razonamiento claro y preciso con bases científicas.

La medicina griega también tuvo antecedentes muy remotos, que se originan desde el pasado lejano de las cavernas y las etapas de la edad de los metales. Los pueblos antiguos de zonas vecinas ejercieron su influjo sobre la cultura griega, y ya se mencionó que en cierto periodo histórico el semidiós egipcio Imhotep se identificó con Esculapio, patrón griego de la medicina. Es probable que Esculapio haya sido un hombre que vivió hacia 1200 a.C., tan hábil en el arte de curar que pronto se le atribuyeron virtudes como la infalibilidad y la supresión instantánea del dolor. Los templos que se consagraron a Esculapio pueden admirarse todavía en varias zonas arqueológicas y, tenían la característica de ser edificios que ofrecían un lugar para el culto, así como servicios más prácticos e higiénicos para la salud física; algunos templos constituían verdaderos complejos de edificios, que incluían un estadio y un teatro. Los descendientes de Esculapio también se labraron una sólida reputación por curar maravillosamente. Los dos hijos del médico, Podaleirio y Macaón fueron, según la leyenda, hábiles cirujanos militares.

El símbolo moderno de la medicina se inspira en el de Esculapio, el *kerykeion* griego, que traducido al latín recibió el nombre de *caduceum*, caduceo en español. El caduceo era originalmente un símbolo de la posición y la alcurnia de su portador, y en la antigüedad consistía simplemente en una vara con dos retoños. Los retoños después fueron interpretados por algunos artistas como serpientes, y muy pronto varias deidades en el panteón griego (como Mercurio, dios del comercio) llevaban el característico distintivo que en nuestros días identifica a los que practican el arte de curar. Entre los griegos, como entre otros pueblos, se adscribió una divinidad a la farmacología: en este caso fue Higieia, uno de los nombres dado a Atenea. Muchos vocablos modernos, como *higiene* y sus derivados, tienen su origen en el nombre que adoptó Palas Atenea en esta ocasión, como hija de Esculapio.

A pesar de la belleza poética de los mitos helénicos, las prácticas farmacológicas antiguas se distinguían poco en cuanto a espíritu y filosofía de las de otros pueblos hasta el siglo V a.C., que se ha dado en llamar el Siglo de Oro. En esa época, la ciencia occidental despertó por primera vez y se adornó con los gloriosos nombres de Hipócrates y Empédocles, quienes dieron a la ciencia griega su peculiar fisonomía, y de manera indirecta prolongaron su influencia hasta nuestros días; especialmente en el caso de los diferentes libros atribuidos a Hipócrates. La gran suma de conocimientos griegos, basados en la experiencia y la demostración, continúan vigentes.

Muchos investigadores suponen que Aristóteles escribió obras sobre farmacología, pero ninguna ha llegado hasta nosotros, aunque sus trabajos le dieron la reputación de ser el primer científico que trató temas veterinarios y de anatomía comparada; las labores en materia médica que llevó a cabo sólo son comparables con las de Hipócrates. Los otros grandes nombres de la farmacología griega son los de Teofrasto y Dioscórides y, de manera indirecta, pero incorporado a la cultura helénica, Mitrídates, rey del Ponto.

Teofrasto, considerado el padre de la botánica, fue un filósofo griego, discípulo de Aristóteles y director del Liceo cuando su maestro debió retirarse. Fue uno de esos genios multifacéticos que sistematizó sus conocimientos en muchas áreas. De sus obras sobreviven nueve libros que llevan el nombre de *Peri phyton historia (Inquisición sobre las plantas)* y seis *Peri phyton sition (Desarrollo de las plantas)*. Teofrasto sentó las bases de la nomenclatura científica de la botánica y a él se deben las primeras compilaciones y estudios de índole realmente sistemática.

Mitrídates heredó su nombre al proceso de hacerse inmune a los diferentes venenos mediante la práctica de tomar ligeras cantidades de ellos. Asimismo, se llama *mitridato* a un electuario compuesto de gran número de ingredientes, que se empleó como remedio contra la peste, las mordeduras y las fiebres malignas.

El gran compilador de la farmacología griega fue el cirujano militar Dioscórides, quien en una época posterior al Siglo de Oro viajó con los ejércitos de Nerón

en el siglo I de nuestra era y pudo resumir en su *De materia medica* los conocimientos de muchos investigadores anteriores, aunque hizo muchas contribuciones propias. La obra de Dioscórides incluye descripciones precisas y confiables de más de 600 plantas, entre las que se incluyen cáñamo, cólquico, cicuta, menta y varias más. Describió el valor medicinal y dietético de productos animales como la miel y la leche e hizo un resumen de sustancias químicas como mercurio, arsénico, acetato de plomo, hidrato de calcio y óxido de cobre. También menciona específicamente los somníferos preparados a base de opio y la renombrada mandrágora, que junto con antídotos como la famosa teriaca desempeñaron un cometido central en la sabiduría popular del mundo antiguo y entre los aristócratas educados.

Progresos de la farmacología durante el Imperio Romano

Resulta indudable que los pueblos comunican a sus ciencias el mismo carácter que a ellos los distingue; en el caso de los romanos, comunicaron a sus conocimientos farmacológicos el pragmatismo, el utilitarismo y el sentido universalista que caracteriza a muchas otras de sus obras. Es probable que ese criterio se refleje en el característico *apotheca* latino, término que significa despensa, repostería, almacén, que muy pronto designó a quienes expendían fármacos en las poblaciones del Imperio.

Durante el largo periodo de la dominación romana progresaron muchas ciencias relacionadas con la biología, por lo general mediante aportaciones muy personales que llevaban el nombre de sus autores. Una de las principales aportaciones entre todas las realizadas por ciudadanos de Roma fue la efectuada por Plinio el Viejo (23-79 años d.C.). Su *Historia Naturalis* es una de las obras científicas más famosas de la antigüedad, en uso durante muchos siglos de la Edad Media, aunque hoy se sabe que contiene serias inexactitudes. Plinio terminó la parte sustancial de su obra en el año 77 d.C., y la dividió en 37 libros. La parte correspondiente a botánica, zoología, medicina y fármacos abarca los libros XII a XXII, y aunque en ellos es grande la influencia de Teofrasto, las aportaciones originales de Plinio son muy notables. En los libros XII a XIX, Plinio describe diversas plantas, entre otras muchas que halló en sus viajes al actual territorio alemán. En la actualidad Plinio constituye una de nuestras fuentes más confiables sobre los jardines romanos, sobre los primeros escritos referentes a la botánica y acerca de la introducción en Italia de nuevas especies vegetales. El libro XVIII de su obra ya menciona técnicas de rotación de cultivos. Gracias a su práctica de señalar los equivalentes latinos de los nombres griegos de las plantas, se hace posible la identificación de muchas especies mencionadas en otras fuentes más antiguas. Sus comentarios sobre medicina, fármacos y curaciones proporcionan en los últimos libros una descripción detallada de la vida en el Imperio durante los primeros siglos de nuestra era. La obra de Plinio no careció de antecesores y rivales romanos, aunque ninguno tan rico y variado en su afán enciclopédico; los escritos de Cato, Varro, Virgilio y Columela proporcionan ricas fuentes para la exploración histórica; cada uno de ellos agregó algo a nuestros conocimientos sobre agricultura, botánica, farmacología y uso de sustancias en la antigüedad.

Es necesario precisar sin embargo que el espíritu de la investigación *per se*, que caracterizaba la producción intelectual de los sabios griegos como Teofrasto, fue desapareciendo paulatinamente, para dar lugar a investigaciones de carácter cada vez más utilitario. En los círculos intelectuales de la antigua Roma se presentó entonces un fenómeno singular: descendió el número de libros que se producían y la calidad se hizo cada vez menor. El conocimiento antiguo, antes vigoroso, se petrificó, y cada vez más, las generaciones de romanos se contentaron con pasarse unas a otras los viejos conocimientos ya desprovistos del jugo nutricio que antes hizo florecer el árbol de la cultura. Mientras disminuía el vigor político del Imperio y el empuje de los bárbaros hacía caer una a una las provincias en manos de nuevos gobernantes, los tesoros del conocimiento helénico y romano del primer periodo se preservaron en monasterios, donde se cuidaron las viejas obras con singular esmero, quizá en la confianza de que nuevos días, más felices y fecundos, sacarían de su olvido a los clásicos, que constituyeron durante tantos siglos el único y melancólico testimonio de la grandeza antigua.

La civilización urbana de los romanos, así como su pragmatismo, se muestran deliciosamente en este trozo de *El arte de amar,* de Ovidio. Cada línea de esta receta permite adivinar un profundo conocimiento de muchos fenómenos naturales, así como las alegres y festivas costumbres que caracterizaron a los habitantes de las urbes romanas del periodo de la decadencia:

> *"...Pues bien; cuando el sueño haya relajado vuestros delicados miembros, ¿por qué medio podréis hacer resplandecer la blancura de vuestra tez? Tomad cebada de la que los campesinos de Libia han enviado por el mar. Quitad la paja y las cortezas que la envuelven. Añadid igual cantidad de yero desleída en diez huevos; en todo caso, el peso de la cebada limpia debe ser de dos libras colmadas. Cuando esta mezcla se haya secado, después de haber sido expuesta al aire, llevadla a que la muelan, hasta que una borrica de paso lento la convierta en polvo. Triturad también cuerno vivo de ciervo del que cae al empezar el año; la cantidad a añadir será la sexta parte de una libra. A continuación, cuando el todo esté bien mezclado y componga una harina fina, pasadlo por un tamiz bien espeso. Agregad doce bulbos de narciso sin corteza, machacados en un mortero de mármol con mano vigorosa y componed una harina fina, que pasaréis por un tamiz. Van después dos onzas de goma*

con harina del trigo de Toscana, sin perjuicio de añadir nueve veces la misma cantidad de miel. Toda mujer que se embadurna el rostro con ese cosmético obtendrá una tez más brillante y lisa que su propio espejo."

Los lejanos días de la Edad Media

Tras el derrumbe del Imperio Romano y la consiguiente fragmentación del territorio europeo en diversas unidades políticas inestables, muchas veces minúsculas y siempre en posibilidades de verse arrastradas a alguna costosa aventura militar, el conocimiento científico hubo de adaptarse a las nuevas condiciones y se quería que el término "Edad Media" se convirtiese en un sinónimo de retroceso cultural, cosa que no siempre ocurrió. Sin embargo, es indudable que al menos en lo que toca a la primera fase de este largo periodo —que se inicia con la caída del Imperio Romano de Occidente y se prolonga hasta los albores del Renacimiento italiano, a finales del siglo XIV— no tenemos documentos o testimonios que atestigüen que entre los pueblos europeos de los siglos VI a IX haya habido un cuerpo científico remotamente comparable al de la antigüedad. Sólo en Constantinopla, capital del Imperio Romano de Oriente, se preservaron las viejas disciplinas en forma más dinámica y no reduciéndose a la simple transmisión del legado grecorromano; pero la cultura del Imperio de Oriente en rigor no puede considerarse una parte de la cultura europea de la época y, al igual que la árabe, merece un capítulo aparte.

La farmacología medieval tuvo un notable carácter mágico-religioso, que de hecho se ha perpetuado en varias de nuestras actuales tradiciones. El influjo de las actividades mágicas de la brujería fue marcado en las escenas de los pintores de la época, tan ricas en motivos religiosos "arficiales", que incluyen cuando menos igual número de obras consagradas a los peligros del infierno, los aquelarres malignos y la preparación de pócimas o brebajes, que muchas veces tenían la intención de procurar experiencias más allá de lo normal a los iniciados.

Las principales plantas intoxicantes eran ya conocidas desde la antigüedad, pero se les agregaron nuevos usos; destacan tres: el beleño *(Hyoseyamus niger)*, la belladona *(Atropa belladonna)* y la mandrágora *(Mandragora officinarum)*, ya descrita antes por Dioscórides, Plinio el Viejo y varios más. Se formaron leyendas y supersticiones en torno a cada una de estas plantas, que aún en la actualidad resultan interesantes y cautivan la atención de los eruditos. El nombre de belladona, por ejemplo, proviene del italiano *bella donna*, mujer hermosa, y se consideraba que las miradas lánguidas y ardientes de las mujeres que humedecían sus ojos con soluciones de esa planta eran el ideal del atractivo femenino. La escopolamina, sustancia presente en las tres plantas, es el principio que aparentemente produjo las experiencias alucinatorias en muchos hombres y mujeres de la época. A los usos mágicos se unían los usos médicos: según el obispo Alberto el Grande, el mismo beleño era empleado por los nigromantes para conjurar a los demonios y evitaba los sufrimientos más crueles de quienes debían someterse a las prácticas quirúrgicas de la época.

El acervo cultural de la Edad Media se vio enriquecido hacia finales de ese largo periodo por las aportaciones de hombres como el franciscano Roger Bacon, uno de los primeros en intentar la recuperación cabal del viejo legado grecorromano y además un activo investigador en áreas como la alquimia, que en este periodo histórico se vincula directamente con la química moderna y en varias ocasiones supone el conocimiento de las plantas y sus efectos. La figura de Alberto el Grande o Magno, maestro de Roger Bacon, es igual de importante, ya que a su activa carrera política y eclesiástica unió las preocupaciones y desvelos del alquimista de la época. Su canonización debió esperar mucho tiempo; en la actualidad, la Iglesia Católica lo considera santo patrón de quienes se dedican al estudio de las ciencias naturales.

Las pestes y otras enfermedades contagiosas fueron frecuentes y asoladoras, de impredecible violencia, y en muchas ocasiones lograron diezmar la población medieval y produjeron el abandono de comarcas enteras; no obstante, en determinadas circunstancias condujeron a investigaciones de carácter farmacológico que permitieron dominar las enfermedades. Uno de los logros más señalados fue la identificación del cornezuelo, que corresponde a diversas variedades del hongo *Claviceps* que ya eran conocidas desde la antigüedad, época en que es casi seguro que se empleaba en relación con iniciaciones sagradas, como los misterios eleusinos. La intoxicación con este hongo, que a veces por accidente solía mezclarse en el harina de centeno para fabricar pan, recibe el nombre de "ergotismo" o "fuego de San Antonio". Un rico vecino del actual Delfinado francés fue atacado por el mal en 1039, y prometió fundar un hospital si San Antonio lo libraba de sus dolores; en la institución resultante se estableció muy pronto la Orden de San Antonio. Fue hasta el año 1676 cuando se estableció la verdadera naturaleza del ergotismo y se le identificó como producto de la intoxicación producida por *Claviceps*; los molineros habían advertido que la harina de centeno limpio no producía el mal, por lo que reservaban la harina que mostraba señas del hongo para los compradores más pobres, que pagaban un precio inferior por el producto. El progreso que los gremios de panaderos y otros similares alcanzaron (como los gremios cerveceros del norte de Europa) permitieron sentar las bases de la actual ciencia de la micología o estudio de los hongos. El valor obstétrico de *Claviceps* fue establecido por Lonicer de Frankfurt a fines del Renacimiento, en apoyo del antiguo mito medieval que recomendaba la ingestión del hongo para inducir la con-

tracción de ciertos músculos involuntarios durante los partos difíciles, un efecto secundario que seguramente salvó muchas vidas en aquella época.

Aunque cargada de prejuicios y entorpecida en su progreso por múltiples obstáculos teológicos y supersticiosos, en situaciones que hacían difícil la propagación de conocimientos, la ciencia medieval proporcionó las bases para la gran revolución del conocimiento que significó el Renacimiento. Pero faltaríamos a la continuidad de nuestro esbozo histórico si no mencionáramos al menos muy brevemente la riquísima contribución que en aquella época hizo una cultura extraña a la occidental, aunque en ese periodo mucho más adelantada y refinada: la cultura árabe, que afianzada en el sur de España, en el norte de África y en varias zonas mediterráneas, era sin lugar a dudas un venero de rica y avanzada civilización.

Esplendor y complejidad de la cultura árabe

Mientras que en el norte de Europa se vivía en la rudeza y turbulencia de los siglos que siguieron a la caída del Imperio Romano, el Islam se expandía en la zona meridional del mundo por entonces conocido y levantó ciudades, imperios y naciones de toda índole a alturas nunca antes alcanzadas. La compleja cultura islámica aún dista mucho de estar bien explorada por los investigadores occidentales.

Las investigaciones de carácter farmacológico-alquímico revistieron gran importancia en el pensamiento de muchos de los árabes más distinguidos. En el caso de las culturas islámicas fue una obra griega, la *Tabla esmeralda* de Hermes Trismegisto, a la que se atribuyó la iniciación de los estudios sobre el área. Esa obra, sin embargo, constituye un extracto de otra mayor, el *Libro del secreto de la creación,* que existe en manuscritos arábigos y latinos, cuya paternidad se atribuye a Apolonio de Tiana, místico pagano del siglo I d.C. Se han rastreado los antecedentes de esa obra hasta los siglos VII y VI a.C., pero no se ha comprobado que su antigüedad se remonte hasta entonces. Entre los grandes nombres con que ha contribuido el Islam a la actual ciencia de las sustancias se cuentan los de Razi, Jabir Ibn Jayyan y el médico Avicena. La gran novedad de sus materiales consistió en el predominio de los elementos de origen no vegetal, característica inmensamente novedosa respecto a los procedimientos antiguos. La sustitución de los viejos elíxires por remedios específicos de origen no orgánico conmovió las prácticas de la época, y el efecto que tuvo en Europa fue muy notable. La nueva farmacopea fue llevada a Europa por Constantino el Africano, monje educado en Bagdad quien murió en 1087 en Monte Cassino, Italia, tras haberse convertido al cristianismo y dedicar gran parte de su vida a la enseñanza de sus monjes hermanos, quienes aprovecharon ávidamente los conocimientos que el converso traía al Occidente.

En el mundo occidental, la influencia de Avicena (980-1037) empezó a sentirse aún en vida del gran científico. Su *Libro de las curaciones* se tradujo parcialmente al latín durante el siglo XII, y su otra gran obra, el *Canon,* apareció completo en esa misma época. Sus planteamientos y convicciones, mezclados con los de San Agustín, constituyeron durante muchos siglos la máxima autoridad médica occidental, en un rango de autoridad que sólo Galeno e Hipócrates podían igualar. Junto con otros grandes autores árabes como Rhazes, Abu al Qasim y varios más, puede afirmarse que la mayor contribución que hicieron los árabes a la medicina consistió en su sabiduría respecto a la química y en su conocimiento y preparación de medicamentos. Muchos fármacos actuales son de origen árabe, al igual que procesos químicos fundamentales como la destilación y la sublimación.

Entre los fármacos que empleó el mundo islámico —y que aún emplea en la actualidad— se encontraban sustancias como el hachís. Aunque al principio su uso fue prohibido por los dignatarios eclesiásticos y políticos, se difundió pronto a lo largo de toda Asia Menor. En 1378 las autoridades árabes infructuosamente intentaron acabar con el empleo del cáñamo mediante severos castigos. Ya desde 1271 era tan conocida la ingestión de cáñamo, que Marco Polo describió su consumo. Éste era práctica común en la orden de los *hashishins,* quienes lo usaban para experimentar anticipadamente las recompensas que reservaba la otra vida a los buenos creyentes. Los árabes introdujeron el cáñamo en todas las zonas en que ejercieron influencia, y muy pronto se propagó su uso entre muchos miembros de las tribus negras del interior de África, donde el consumo de hachís se ha incorporado a muchos cultos aborígenes. Resulta interesante anotar que el uso del hachís indudablemente se vio favorecido por la prohibición islámica de las bebidas alcohólicas y a su vez provocó importantes conflictos legales respecto a la legitimidad de su uso, que semejan los que se han suscitado respecto al uso de ciertas sustancias en nuestra sociedad moderna.

Situado en una encrucijada histórica y puente entre culturas, así como trasmisor de conocimientos antiguos o exóticos, el Islam ejerció una influencia única entre los científicos europeos anteriores al Renacimiento; sus características de profunda inquietud intelectual y sincera devoción al estudio consiguieron frutos muy notables en una época en la que la ciencia asiática y la africana sobrepasaban con mucho el saber de los científicos más ilustres de las más distinguidas universidades europeas.

La revolución renacentista

Es muy comprensible que algunos historiadores del siglo XIX, muy impresionados por la cantidad de innovaciones

y descubrimientos que se sucedieron en Italia y otras zonas meridionales de Europa durante el Renacimiento, se hayan inclinado por considerar que lo que antecedió a este periodo fue sólo marasmo y estancamiento. Más tarde la experiencia demostró que esto no era exacto, pues también la Edad Media conoció una etapa de rápidos cambios, invenciones y descubrimientos, pero en pocas ocasiones la historia ha experimentado un proceso de cambio tan acentuado como durante el siglo XV.

El Renacimiento aportó al campo de la farmacología las características que aún hoy la distinguen. Por ejemplo, la práctica de separar la actividad del farmacéutico de la del cirujano data de esa época (aunque ya se mencionaba entre los árabes en siglos anteriores), y el rigor en los procedimientos científicos se acentuó mucho. La farmacopea se incrementó inmensamente, en gran parte debido a los descubrimientos geográficos de vastas zonas africanas y americanas. Asimismo la medicina recibió un nuevo impulso, que a su vez repercutió en los trabajos de aquellos hombres que se esforzaban por arrancar a la naturaleza los secretos de las sustancias curativas.

Los espléndidos jardines italianos reemplazaron a los simples plantíos de hierbas medicinales del Medievo, convirtiéndose a la vez en objeto artístico y de investigación científica. Los príncipes de las ciudades-estado con entusiasmo se dedicaron también a la colección de animales silvestres, que importaban sobre todo del mundo islámico, y contaron con oportunidades para estudiar sus hábitos de apareamiento y reproducción, entre otros aspectos, pues la fecundidad animal —o la falta de ella— se consideraba de capital interés para el estado. Las yeguadas de Mantua, que prosperaban gracias al mecenazgo de Francisco de Gonzaga, eran consideradas las primeras de Europa, y en ellas se efectuaron numerosas observaciones de índole veterinaria que aún hoy conservan su vigencia. Aunque la selección y el cruzamiento de especies se practicaban desde la época de las Cruzadas, en los estados mantuanos fue donde por primera vez se desarrolló un grupo de procedimientos que se basaban en técnicas modernas.

Uno de los más ilustres visitantes de las yeguadas mantuanas fue el hombre que en su obra asombrosa sintetiza el espíritu renacentista: Leonardo da Vinci. Leonardo fue gran impulsor de las prácticas de disección con fines anatómicos, y el primer científico que señaló la identidad profunda que existe entre el esqueleto humano y el de los equinos, dando así un gran paso en el área que posteriormente los biólogos llamarían homología. Otro gran nombre de la farmacología en la época renacentista es el de Paracelso. El heterodoxo que llevó el nombre de Philippus Aureolus Theophrastus Bombast von Hohenheim y se hizo llamar Paracelso (o sea, similar a Celso, el ilustre médico y farmacólogo romano), estaba destinado a revolucionar el conocimiento de su época, así como a provocar bastantes tempestades científicas que le ganaron también el mote de "el Lutero de la medicina". En el año 1530 ya recomendaba el empleo de dosis reducidas de mercurio para el tratamiento de la sífilis (entonces recién introducida en Europa) y se le atribuye la salvación de muchas vidas durante un ataque de peste mediante la administración en una pastilla de una minúscula dosis de las excreciones corporales del mismo paciente. Fue el primero en identificar el vínculo que existe entre el bocio y los minerales, en especial el plomo en el agua potable. Preparó y empleó por primera vez muchos remedios químicos, entre cuyos componentes se cuentan mercurio, hierro, azufre y sulfato de cobre. Así la química se unió íntimamente a la medicina, como se registró con gran cuidado en la primera edición de la *London Pharmacopeia*, fechada en 1618.

Sin embargo, la labor de Paracelso produjo el descrédito de un gran científico, a quien la posteridad ha negado gran parte del reconocimiento que justamente merece, el veronés Girolamo Fracastoro (1478-1553), que vio su obra injustificadamente olvidada hasta el siglo XIX, cuando Koch la redescubrió. Retomando la obra de Marcus Varro (romano del siglo I d.C.), Fracastoro expresó en términos científicos la idea de que las enfermedades se trasmiten por contagio, a través del intercambio de minúsculos organismos que moran en el interior de los cuerpos. Se ocupó también de la sífilis, que entonces causaba terribles estragos entre la población europea y asolaba la región en que habitaba Fracastoro.

En Inglaterra, según los registros antiguos, las diferentes ramas de la profesión médica no se distinguieron sino hasta el siglo XVI. En esa época, la Corona confirió deberes y derechos separados a cada grupo: médicos y farmacéuticos. En 1518, los médicos de Londres quedaron incorporados en un grupo profesional, la Compañía de Barberos Cirujanos; sin embargo, muchos practicantes quedaron irregulares y fue necesario actuar para su protección en 1543. Como muchos de estos practicantes mantenían tiendas para la venta de medicamentos, se empleó el término apotecario para describir su labor.

El Renacimiento fue especialmente pródigo en avances de la botánica. Otto Brunfels, teólogo y botánico alemán, en 1530 publicó un libro sobre hierbas medicinales, *Herbarum vivae eicones*, que estaba destinado a revolucionar el campo de la botánica. Muy pronto se sumaron a la obra de Brunfels las de Fuchs y Bock, quienes integraron así las primeras nóminas completas de la flora local en ciertas zonas alemanas. La ciencia germana del Renacimiento se enorgullece también de las labores de Valerius Cordus, médico y naturalista que sería el primer autor de una farmacopea alemana moderna. Cordus fue asimismo el primero en describir los efectos anestésicos del éter etílico, tres siglos antes de que esa sustancia se incorporara al uso clínico moderno. Los problemas de clasificación fueron haciéndose más agudos, y la creciente dificultad que experimentaron las sucesivas generaciones de entusiastas de la botánica preparó el camino para los trabajos de Linneo.

Fue tan grande el entusiasmo durante el Renacimiento por las posibilidades de las plantas, que más de un erudito ha llamado "La edad de las hierbas" al lapso entre 1470 y 1670. El viejo edificio levantado por Dioscórides se estremeció durante algunos años, para finalmente caer en pedazos, vencido por el impetuoso progreso que se registraba por doquier. Las ciencias florecían nuevamente y las especies exóticas que se desembarcaban todos los años en los puertos europeos provenientes de La Habana, Cartagena, Veracruz, Goa y muchos puertos más, mantenían fuerte y vigoroso el nuevo grupo de conocimientos, que ya no se extinguiría.

El acelerado progreso de los siglos XVII y XVIII

Después del Renacimiento, la ciencia europea adquirió una dinámica acelerada con la abundante adquisición de conocimientos, que poco a poco se convirtió en un hábito y en una certidumbre que desembocó en fe en el progreso. La constante innovación que todo ello despertó en la mente de algunos de aquella época generó un gran optimismo de los llamados positivistas del siglo XIX. Ciertamente, las conquistas científicas de todo el periodo son impresionantes.

Aunque la época es particularmente prolífica en todo tipo de investigadores de diversas áreas relacionadas con la farmacología, la veterinaria y la medicina en general, quedan pocas dudas de la importancia que adquirió la figura de Linneo, el gran sistematizador sueco de lo que él llamaba el reino vegetal, muy acorde con las ideas políticas que profesaba. Tras arduas investigaciones en Laponia, se comenzaron a publicar las brillantes obras del investigador nórdico, gracias en gran parte al ferviente admirador que Linneo se granjeó en la persona del botánico Jan Fredrik Gronovius. Las minuciosas notas de trabajo produjeron pronto un buen fruto y, además, el sistema linneano poseía el gran mérito de ubicar rápidamente una planta en una categoría determinada, en un momento en que los descubrimientos sobre botánica se sucedían con más rapidez que nunca. Los trabajos de sistematización en botánica alentaron también los esquemas clasificatorios de drogas y sustancias, de procedimientos, de maniobras y de enfermedades. Cuando se aprecian los frutos intelectuales de la época, es posible quizá añadir al llamado "Siglo de las luces" el mote de "Siglo de la clasificación", para los años que median entre el Renacimiento y la Revolución Francesa. Las enciclopedias actuales, los cuadros morfológicos, los atlas, compendios y nóminas generales de todo tipo, tuvieron entonces su origen moderno; y como monarca absoluto e indiscutible de todo el sistema, Linneo impuso sus cánones a la ciencia europea de la época.

La vasta labor de síntesis que llevó a cabo Linneo se apoyó en múltiples trabajos de otros investigadores. A la cabeza de estos trabajos estaban los adelantos que permitieron el empleo del microscopio para la comprensión de las estructuras vegetales, su fisiología y su desarrollo. Por ejemplo, los descubrimientos de Harvey sobre la circulación de la sangre dejaban aún importantes incógnitas que resolver; Harvey debió emplear en su tesis sobre la circulación de la sangre la existencia hipotética de vasos capilares, la cual fue comprobada empíricamente por el italiano Malpighi. Ese mismo sabio meridional develó los secretos de la estructura interna de las plantas, lo mismo que los referentes a la estructura interna de los órganos de muchos animales. Malpighi comunicó sus descubrimientos a varias asociaciones científicas, la primera y más destacada de las cuales fue la Royal Society of London. Otro gran estudioso de la anatomía y la fisiología de los seres vivos fue el también italiano Lázaro Spallanzani, quien participó en la controversia sobre la generación espontánea (Pasteur resolvería definitivamente la cuestión en el siglo XIX) y aportó muchas líneas de pensamiento que condujeron a una renovación integral de la biología.

Si durante el Renacimiento las cortes europeas financiaron (a veces de manera espléndida) las labores de carácter científico, durante los siglos XVII y XVIII el apoyo a los investigadores provino de muchos otros sectores; la esplendidez de los monarcas compitió en muchas ocasiones con la de los mercaderes y burgueses de las ciudades opulentas, quienes veían en el adelanto de las ciencias un beneficio filantrópico, así como un claro instrumento para el progreso económico. En la Europa de la época, las sociedades científicas de todo tipo proliferaron, sobre todo en las naciones nórdicas, a donde se trasladó por entonces el centro de la riqueza y el poder político.

Para la farmacología del siglo XVII fue de capital importancia la creación de la *Society of Apothecaries*, llevada a cabo en 1617 por el monarca inglés Jacobo I. Instituida bajo lineamientos que recordaban la estructura de los *guilds* medievales, la sociedad recibió en 1632 el edificio que sería su sede, pero el gran incendio que cuatro años después asoló Londres lo destruyó. Diez años más tarde, el edificio actual se empezó a erigir en sustitución del antiguo, y en 1786 se amplió considerablemente. La Sociedad abrió en 1673 un "jardín botánico y físico" en Chelsea, y en 1722, Sir Hans Sloane, dueño del terreno en que se encontraba el jardín, lo donó a la institución, con la condición de que ésta presentara todos los años 50 especímenes secos de plantas desconocidas a la *Royal Society*. La *Society of Apothecaries* cumplió su parte del convenio, pero, debido al alto costo de su mantenimiento, el "Jardín Físico" de Chelsea pasó a ser administrado en 1902 por un comité especial.

Otra gran institución europea, el *Jardín du Roi* francés, hizo también notables contribuciones a la ciencia de la época. La lista de los sabios que laboraron ahí constituye todo un resumen de los progresos de la cien-

cia francesa en muchas áreas en todo el periodo entre el Renacimiento y la Revolución. No sólo Linneo y el conde de Buffon laboraron en el Jardín; muchos otros químicos, farmacólogos, zoólogos, fisiólogos (y botánicos, obviamente) encontraron en los bellos y espaciosos parterres geométricos un adecuado marco para sus labores en muchos campos. Fue un catedrático del Jardín quien compuso las tablas de afinidades entre los elementos, que conservaron su vigencia durante todo el siglo XVIII hasta que los descubrimientos de Claude-Louis Berthollet las invalidaron. Ettiene-François Geoffroy (1672-1731), autor de esas tablas, también fungió como catedrático de farmacia y medicina en el *College de France*. Sus dos obras principales, el *Tractatus de Materia Médica* (1699) y las *Tables des différentes rapports observés en chimie entre différentes substances* (1718), le ganaron una sólida reputación en todo el continente. Gran adversario de las investigaciones alquímicas y de la búsqueda de la piedra filosofal, Geoffroy confiaba sin embargo en poder comprobar fenómenos, como la formación de hierro durante la combustión de determinados componentes vegetales.

La ciencia holandesa se enriqueció también de manera considerable. A la fama de Leeuwenhoek, descubridor del microscopio, se sumaría la conseguida por hombres como Hermann Boerhaave (1668-1738), quien confirió a sus cátedras sobre química, botánica y medicina el rigor y las características de la moderna formación de los médicos actuales. Su compatriota Frederik Ruysch (1638-1731) fue el pionero en las técnicas de embalsamamiento, procedimiento de invaluable importancia en la época, dada la necesidad de preservar los especímenes bajo estudio y disección (la industria de la refrigeración sólo surgió hasta mediados del siglo XIX).

La farmacología tuvo que librar una larga y encarnizada lucha con la medicina para lograr que se le reconociera como ciencia independiente. Ya desde 1683 las autoridades belgas habían decretado que médicos y farmacólogos debían practicar sus profesiones de manera independiente, delimitando de manera estricta las áreas que correspondían a cada actividad. El ejército francés incorporó a su nómina a un grupo de farmacólogos desde mediados del siglo XVIII, en una táctica revolucionaria de modernización. Benjamín Franklin, el patricio que tanto abogó por la independencia estadounidense, adoptó la misma medida a finales de ese siglo y dispuso que se uniese un farmacéutico al grupo de profesionales de la salud que laboraban en el hospital de Pennsylvania.

La farmacología y otras muchas ciencias lograron obtener su certificado de mayoría de edad durante el siglo XVIII y de improviso se vieron rodeadas del más vivo interés, por las cuestiones académicas que suscitaban y por la importancia económica de los campos que cubrían. La veterinaria, por ejemplo, se desarrolló en estrecha relación con el acelerado avance de la ganadería francesa durante el reinado de Luis XIV. La primera escuela de medicina veterinaria moderna se estableció en Lyon, Francia, en 1762 (la *Ecole Nationale Vétérinaire*), y cinco años después se estableció otra en Alfort, en el mismo país. Dinamarca contó con su primera escuela veterinaria en 1773, en tanto que Inglaterra inauguró la suya en 1791. Como resulta evidente al pasar revista a esta apertura de escuelas, los progresos científicos de los siglos XVII y XVIII llevaron a la necesidad imperiosa de especialización, que desde esa época hizo cambiar los ideales educativos y sustituyó en gran medida el sueño clásico de la educación integral, lo que provocó que legiones de especialistas formados en las nuevas disciplinas se lanzaran a todos los rincones del mundo en busca de los elementos que les permitieran continuar la edificación del vasto imperio de la ciencia. La farmacología, la veterinaria, la medicina y muchas otras ciencias más empezaron a subdividirse a su vez en muchas otras; el turbulento río de cambios que anunciaba el siglo XIX se presentía en los trabajos de multitud de sabios que acompañaron a Napoleón en sus múltiples campañas; ellos lograron victorias más perdurables y firmes que las que se obtuvieron con la espada.

A finales del siglo XVIII se difundían por el mundo hispánico los nuevos conocimientos veterinarios en excelentes textos que llegaban a todas las poblaciones importantes del imperio español. Los dos capítulos descritos aquí más adelante corresponden a dos procedimientos citados en la misma obra, el *Semanario de Agricultura*, impreso en Madrid en 1797. Como puede verse, en el primer caso el procedimiento aconsejado es perfectamente tradicional y dudoso; por ejemplo, *hoy se evitaría a toda costa la infección que se sugiere provocar en el animal.* Sin embargo, el segundo procedimiento es perfectamente adecuado y es muy probable que el porcentaje de éxitos obtenidos con esta operación haya sido satisfactorio:

> "*IX. La relaxacion de la espalda y encuentro se cura con la operación llamada embujar ó aspar, la que se practica así: se tiene la res vacuna en su situación natural, y donde se quiere embujar se hace una cruz, esquilando el pelo, dexando iguales los brazos de la cruz; después el operador prende con unas tenazas el pellejo del centro de la cruz, y lo tira para arriba ó hacia sí, para debaxo, y siguiendo la dirección de los brazos de la cruz se perfora el pellejo, prendido por las tenazas, con un punzón haciendo quatro agujeros, por los quales se introducen dos estaquitas de retama de modo que figuren por su situación un aspa ó cruz de Sn. Andrés; en seguida se ata la cruz por baxo con una cuerda de lana: la hinchazón y supuración que siguen, curan la enfermedad. La misma operación se hace en las dislocaciones del encuentro y cadera, pues reduciendo el hueso á su lugar se ponen las estaquitas, y después de atadas, su confortante al rededor de ellas.*

"XI. Parece que es una fractura quando á un buey ó vaca se le descepa y rompe un asta: si sucediese esta desgracia á una res nueva y de precio, se puede poner en cura proporcionándole un vendaje en la forma siguiente. Se hará una camella de tabla que tenga esta figura a Ω b, y se le pone al buey detrás de las astas: si el extremo a. cae en el asta buena, se liga ô ata á ella para que sirva de punto de apoyo al vendage; y con el extremo b. se sujeta el asta descepada, colocándola de modo que los bordes de la herida se toquen exactamente, y con un confortante se afirma el vendage, de manera que quede con quanta firmeza sea posible en su situación y posición natural el asta descepada, hasta que se vuelva á unir, que pronto se consigue. Si el asta saltase ó se fracturase por la mitad, se serrará y cortará por lo bueno: en seguida se aplicará un astringente para detener la sangre que es mucha, pero como se ha dicho se contiene la sangre, y queda bueno el animal para trabajar

Nuestra deuda con la etapa decimonónica

Si se considera el clima intelectual que prevaleció en el mundo occidental, se puede decir que los 100 años que mediaron entre la derrota definitiva de Napoleón en Waterloo, en 1815, y los disparos que quitaron la vida al Archiduque Francisco Fernando de Austria y dieron principio a la Primera Guerra Mundial, en 1914, marcaron una época de grandes adelantos. En ese lapso un tanto más pacífico, aunque no desprovisto por completo de las guerras que a intervalos regulares habían devastado el territorio europeo, se dieron las condiciones ideales para el trabajo científico de los investigadores de la que se ha dado en llamar "época del individuo". Ya había en Europa y América una comunidad científica activa, pero todavía era posible el logro de importantes avances en pequeños laboratorios individuales, muy distintos a los actuales, donde el trabajo de equipo es la norma general.

Durante el siglo XIX se lograron adelantos en muchas ciencias, incluyendo los descubrimientos de Pasteur, Koch, Bernard, Cuvier, Faraday y tantos otros científicos de diferentes ramas, que asombraron al mundo con sus hallazgos. El solo intento de seguir los avances más notables de la farmacología es muy extenso, por lo cual nos limitaremos a dar un rápido bosquejo de esa realidad mucho más rica y compleja.

En los avances farmacológicos del siglo XIX se pueden distinguir tres grandes áreas: el descubrimiento y perfeccionamiento de agentes anestésicos, el desarrollo de agentes antimicrobianos de variada índole y la aparición de técnicas para sintetizar sustancias varias a partir de determinados vegetales o minerales, o directamente de ciertos productos químicos. Aquí, como en otras áreas del conocimiento, no será posible establecer diferencias rígidas de un campo a otro, pero sí existen varios indicadores claros en cada uno.

La farmacología del siglo XIX tuvo en los trabajos de Sir Humphry Davy (1778-1829) un brillante comienzo. Sir Humphry rindió en 1799 un detallado informe sobre los efectos del óxido nitroso, gas descubierto por Priestley años antes, que mostraba una sorprendente característica, la supresión del dolor. Al determinar los mecanismos fisiológicos que intervienen en el desencadenamiento de los efectos del óxido nitroso, Davy sentó las bases para el estudio de muchas otras sustancias similares en los años siguientes. Davy contribuyó también a la farmacología con su descubrimiento de las propiedades de una especie de acacia, la planta tropical llamada en español *cato, cachú o cachunde (Areca catechu)*, que contiene el alcaloide arecolina y se emplea como antihelmíntico en muchas especies. Una de las grandes obras de Davy, *Elements of Agricultural Chemistry* (1813), constituyó un clásico insustituible hasta bien entrado el siglo XX.

En los primeros años del siglo XIX se aislaron muchas sustancias que permitirían el posterior desarrollo de la anestesiología. Un francés aisló la narcotina en 1803 y la morfina en 1806. En 1817 se obtuvieron emetina y estricnina y, un poco más tarde, brucina, piperina, colquicina y quinina (1820), nicotina (1833), cocaína (1860) y fisostigmina (1867).

A partir del análisis de los efectos del óxido nitroso, se consideró el empleo de otros agentes anestésicos, y la práctica de adormecer animales mediante dióxido de carbono muy pronto se volvió un campo de estudio muy popular. Al iniciarse el decenio de 1840 se registraron otros adelantos notables en la nueva técnica y destacaron los nombres de Long, Morton y Snow entre los investigadores de la época. En 1842, el estadounidense Crawford W. Long, cirujano de Georgia, practicó la extracción de un tumor en el cuello de un joven paciente bajo los efectos del éter. Cuatro años más tarde el también estadounidense William T.G. Morton administró ante un grupo de médicos una solución de éter que permitió a un cirujano proceder a la remoción de un tumor en la mandíbula sin que el paciente diera muestras de dolor. Auxiliado por las indicaciones de Charles Jackson, químico que sugirió el empleo del éter, Morton consiguió sentar las bases de la anestesiología moderna.

El cirujano inglés John Snow poco después se dedicó a la práctica profesional de la anestesia, y a ambos lados del Atlántico hubo muy pronto un número considerable de médicos que ofrecían a sus clientes la posibilidad de evitar el dolor de las intervenciones, a condición de someterse a los riesgosos efectos del éter, cloroformo, óxido nitroso y otras sustancias entonces en boga. Era obvio para muchos médicos que la práctica de suministrar anestesia general en todos los casos resultaba excesiva; por esa razón, el descubrimiento de la anestesia parcial en 1884 provocó mucho interés entre los practicantes de la anestesiología. Los mecanismos fisiológicos desencadenados por la cocaína ya eran parcialmente

conocidos y sólo era necesaria la verificación experimental de algunos efectos descritos antes, para concluir que era posible la anestesia local. En 1884, un amigo del famoso psicoterapeuta Sigmund Freud enfermó de una grave adicción a la cocaína; preocupado por el curso de la enfermedad, Freud pidió a uno de sus colegas del Hospital General de Viena, el doctor Carl Koller, que verificase los efectos fisiológicos generales de la cocaína y que investigase su potencial como agente terapéutico. Koller concluyó en ese mismo año que la cocaína interrumpe la conducción de los impulsos nerviosos en las membranas mucosas del ojo, la nariz y la garganta, e inauguró de esa manera un nuevo capítulo de la anestesiología.

Conforme a nuestra definición del siglo XIX (que se extiende hasta el inicio de la Primera Guerra Mundial), el grupo de sustancias "maravillosas" todavía pertenece al periodo decimonónico, que sólo conseguirá igualar el descubrimiento de la penicilina durante el siglo XX. La transformación del ácido salicílico en ácido acetilsalicílico concluyó en 1899; cinco años más tarde se registraban los primeros avances significativos en los trabajos de investigación del grupo de los barbitúricos.

El libre consumo de estupefacientes (característica de muchos países y regímenes legales durante el siglo XIX) causó muchos casos de adicción, pero también fomentó la investigación de muchas de esas sustancias. En esta época se registra la nefasta historia de la intervención inglesa en China para lograr la venta forzada de opio a innumerables adictos, que a la vez permitió el estudio de muchos aspectos de la narcosis y el efecto que tiene la sustancia sobre el organismo humano, motivando la búsqueda de derivados del opio para propósitos anestésicos y estupefacientes.

Un segundo aspecto de gran importancia para la farmacología decimonónica lo constituye la cantidad de descubrimientos realizados en torno a la lucha contra el "enemigo invisible": los antibacterianos de toda índole, los desinfectantes, las sustancias que permitieron por primera vez el control de los microorganismos que durante milenios habían infestado el cuerpo humano y el de los animales.

Las técnicas antisépticas modernas fueron llevadas desde sus inicios hasta una avanzada expresión moderna gracias a la labor de un hombre que consagró su vida a la lucha contra los microorganismos dañinos, el escocés Joseph Lister (1827-1912), quien debió muchos de sus hallazgos a las aportaciones de Louis Pasteur. En 1865, Lister empleó por primera vez técnicas antisépticas y gracias a ello la mortalidad registrada entre sus pacientes, en un pabellón del hospital de Edimburgo, descendió drásticamente en poco tiempo. Lister empleó ácido carbólico en su procedimiento de desinfección. Puede considerarse que la técnica de desinfectar todo el equipo quirúrgico se deriva directamente de los trabajos de este cirujano escocés, quien originalmente diseñó un sistema que impregnaba todo el entorno de operación con ácido carbólico.

Los trabajos de Lister desembocaron en una rica gama de labores relacionadas con la microbiología y las sustancias que permitían teñir ciertos cuerpos diminutos, hacer que otros proliferaran intensamente, o suprimir los indeseables. Las tinturas para empleo en el laboratorio se desarrollaron en gran parte entre 1870 y 1890. En 1875, el patólogo alemán Carl Weigert obtuvo buenos resultados en la identificación de bacterias muertas mediante el empleo de la tintura conocida como picrocarmín, que condujo a la introducción de otros colorantes como el azul de metileno, el fucsia y el violeta de cresilo. El danés Hans Christian Gram descubrió en 1884 el sencillo procedimiento que permite la clasificación de una bacteria en la categoría grampositiva o gramnegativa, dependiendo de si el microorganismo retiene o no el violeta de cresilo al someterlo a determinado procedimiento de tinción.

En la exploración del mundo de los microorganismos el investigador alemán Robert Koch (1843-1910) es otra gran figura del siglo XIX; una vez que identificó el bacilo que produce el ántrax, desarrolló una serie de técnicas de identificación y fotografía de bacterias (1877) para prevenir la infección de las heridas (1878). Tras identificar el bacilo de la tuberculosis y del cólera, recibió el premio Nobel de Medicina en 1905. La farmacología también se enriqueció por las aportaciones del ruso Winogradsky y el holandés Beirjerinck, quienes desarrollaron muchas sustancias que mejoraron el cultivo de bacterias. En 1900 se estableció en Praga la primera colección de cultivos bacterianos (la famosa colección Kral), gracias a las aportaciones de los científicos mencionados.

La antisepsis tiene otra gran figura en el húngaro Ignaz Philipp Semelweiss, apóstol de la lucha contra la fiebre puerperal. Semelweiss (1818-1865) publicó en 1861 su trabajo principal, *Die Ätiologie, der Begriff und die Prophylaxis des Kindbettfiebers*.

El tercer y último gran campo de acción de la farmacología decimonónica en nuestro rápido repaso lo constituye el gran avance que significó la obtención de sustancias de toda índole a partir de otras (síntesis), lo que permitió obtener agentes químicos predecibles, puros, más confiables y más económicos.

El proceso de síntesis de compuestos orgánicos a partir de inorgánicos se encuentra firmemente vinculado al científico alemán Adolph Wilhelm Hermann Kolbe (1818-1884), quien estimó que los compuestos orgánicos podrían derivarse de los inorgánicos, de manera directa o indirecta, a través de procesos de sustitución. Sustentó su teoría mediante la conversión de disulfito carbónico en ácido acético, hazaña que logró entre 1843 y 1845. Mediante una idea modificada de los radicales estructurales, Kolbe contribuyó al establecimiento de la teoría estructural en química y también predijo la existencia de

alcoholes secundarios y terciarios. Gracias a sus trabajos en la electrólisis de las sales de ácidos grasos y otros más, se obtuvo por primera vez el ácido salicílico, del cual se derivaría el mundialmente conocido ácido acetilsalicílico, que se sintetizó tras la muerte de Kolbe, aunque él ya tenía noticias del empleo de esta sustancia como remedio contra la fiebre.

Los laboratorios alemanes se convirtieron en un verdadero cuerno de la abundancia y produjeron todos los años nuevas sustancias y nuevos métodos de síntesis orgánica que asombraban al mundo. Muy pronto, los laboratorios estadounidenses se unieron a la carrera por los secretos del mundo químico. En 1869 se descubrieron las propiedades soporíferas del hidrato de cloral, que se convirtió de esa manera en el primer hipnótico sintético. Cuando en 1879 se lanzó al mercado la sacarina, se comprendió de inmediato la revolución que ello significaba; la reproducción en los matraces químicos del milagro de la caña de azúcar tropical constituyó durante muchos años un motivo de peculiar orgullo de los farmacólogos del siglo pasado.

El compuesto simple acetanilida, introducido en 1886, constituyó uno de los primeros fármacos analgésicos-antipiréticos de amplia utilización en medicina. La fenacetina, sustancia menos tóxica, sustituyó a la anterior en 1887, y en 1899, la aspirina inició su largo reinado.

El hipnótico sulfonal se descubrió hacia 1888 y fue seguido de cerca por el barbital; al explorarse la gama de los barbitúricos se tardó muy poco en incorporar a la práctica médica el fenobarbital, hecho que tuvo lugar en el decenio de 1900. En esos mismos años la procaína sustituyó a la cocaína y en cierta medida a la benzocaína como el anestésico local de elección más frecuente en medicina. Otro alemán, el silesiano Paul Ehrlich (1854-1915), fue la gran figura de la química alemana de finales del siglo XIX. Su *Salvarsan*, la primera sustancia que permitía curar la sífilis de manera eficaz, cerró el largo capítulo de azotes que esa enfermedad infligió a los pueblos durante muchos siglos. Los trabajos de Ehrlich sobre inmunología le valieron el premio Nobel de Medicina de 1908. Ehrlich pudo haber adquirido varios premios más, cuando el alcance de sus trabajos sobre hematología y quimioterapia se hizo del conocimiento de los círculos científicos.

Con el fin del siglo XIX concluyó una larga y gloriosa tradición científica, que no se agotó ni se extinguió con los fragores de las batallas y los himnos nacionalistas de 1914, pero sí experimentó un cambio radical y definitivo. No sólo cambiaron las formas externas de la organización y la investigación en los laboratorios farmacológicos; se afectó la base misma de la concepción que hasta entonces había sustentado a la ciencia. Al extinguirse el siglo XIX, contaba en su haber con la serie de conquistas y descubrimientos farmacológicos más audaces y numerosos que hasta entonces hubiera conocido la humanidad, y también con la posibilidad de ataques biológicos que provocaría una de las más terribles pesadillas de la presencia humana en la Tierra, y que condujo a la utilización del arsenal farmacológico como material de guerra.

Sin embargo, el balance es positivo: una ininterrumpida serie de éxitos y hallazgos, descubrimientos y logros que no habían tenido paralelo en la historia y de los cuales aún se encuentra vigente una parte considerable; tanto, que puede decirse que no menos de la mitad de los fármacos actualmente expedidos de manera regular se sintetizaron o se perfeccionaron durante ese periodo.

Siglo XX

El siglo XX es el periodo gestor de las más nobles y atrevidas hazañas farmacológicas y de las más deplorables desviaciones, y ha dejado una profunda huella en los quehaceres de la farmacología. A pesar de los horrores y los funestos desarrollos en el arte de destruir mediante el empleo de fármacos de varias especies, puede decirse que el saldo es positivo, que la columna del *haber* es mucho más representativa que la del *debe* en la cuenta de la farmacología. Para cualquier investigador sensato resulta indudable que durante el siglo XX se experimentaron notorios desvaríos que condujeron a la actual crisis de valores y metas que la farmacología y muchas otras ciencias han tenido que enfrentar. No cabe duda que las aportaciones son muchas y notables, y no se puede negar el sencillo hecho de que varias sustancias excepcionales han salvado más vidas durante el siglo XX, que cuantas consiguió preservar una ciencia como la cirugía o la epidemiología durante el siglo anterior.

Asimismo, en el siglo XX encontramos el desconcertante resultado de los experimentos orientados originalmente a la destrucción y a la producción de dolor y miseria, y que han desembocado en áreas increíblemente florecientes de la farmacología. Algún día se escribirá la historia de las "flores del mal"; quizá en un futuro no lejano sabremos más acerca de los experimentos desarrollados en aquellos regímenes totalitarios del siglo XX para permitir el control absoluto de la psique humana, y que paradójicamente condujeron a la resolución de difíciles problemas de posología psiquiátrica. Pero la exploración de esos aspectos excede los límites de esta obra, y nos limitaremos a presentar un panorama general de las pautas que marcan la historia de la farmacología desde la Primera Guerra Mundial hasta nuestros días.

El grupo de lo que podríamos llamar "fármacos funestos del siglo XX" (intencionalmente deseamos recalcar aquí el juicio de valor que ese nombre conlleva, pues creemos en la necesidad de una acción comprometida) es el primero que mencionaremos. Los gases tóxicos de la guerra de trincheras, empleados por primera vez en combate durante 1915, pronto dejaron de ser sustancias más o menos irritantes y molestas (su principal com-

ponente era el cloro) para convertirse en otras de la más mortífera acción. Entre los gases que afectaron a la juventud europea estuvo el tristemente célebre gas mostaza, compuesto a base de carbono, hidrógeno, azufre y cloro, con el cual se adelantaron estudios que permitieron comprender muchos mecanismos de recepción fisiológica de esas sustancias en el cuerpo. Ambos bandos utilizaron con suma frecuencia el recurso de los bombardeos con gases.

Los llamados gases lacrimógenos, emparentados con los gases de la Primera Guerra Mundial, se emplearon extensamente durante el siglo XX para controlar los frecuentes motines de masas que han caracterizado la historia contemporánea de muchas ciudades. Las sustancias más comúnmente empleadas como lacrimógenos son compuestos orgánicos sintéticos halogenados. El mejor conocido de ese grupo es el α-cloro-acetofenona, principal componente del compuesto conocido como *Mace*. Se han empleado también bromoacetona, bromoacetato etílico y otros más. Se han desarrollado muchos compuestos antimotines que no son lacrimógenos, sino que provocan náuseas, mareos, desmayos, parálisis, etcétera.

La animadversión hacia la guerra química fue lo que impidió el uso de compuestos de diferentes características durante la Segunda Guerra Mundial, al menos en los frentes de batalla, aunque hay indicios de que varios regímenes totalitarios durante ese conflicto iniciaron la exploración de los efectos de varias drogas que causaban graves perturbaciones de la personalidad, efecto que fue estimado deseable en el caso de los prisioneros políticos. Muchos psicotrópicos se investigaron en los inhumanos *gulags* de las dictaduras totalitarias de todas las ideologías. Nada indica que ese empleo haya desaparecido.

Al contar con técnicas que permiten conocer mejor los mecanismos ecológicos de equilibrio y propagación (así como los que pueden provocar la muerte), el hombre del siglo XX ha empleado determinados fármacos para llevar sus guerras al mundo del reino vegetal. Los defoliantes empleados en los combates contra el Vietcong durante la guerra de Vietnam provocaron incalculables daños al equilibrio ecológico de la península de Indochina, así como terribles padecimientos a su población. Varios de los más destacados fueron el 2,4-D; el 2-4 5-T; el piclorano y el ácido cacodílico.

Los análisis exhaustivos de los efectos de las neurotoxinas (para dar fin a esta lista de horrores) han permitido el desarrollo de las llamadas armas neurotóxicas, compuestos que dañan o destruyen secciones enteras del sistema nervioso y que probaron su terrible eficacia en diferentes conflictos de los últimos decenios del siglo XX. Mediante el estudio de sustancias como warfarina, estricnina, atropina y varios fosfatos orgánicos (todos ellos neurotóxicos), la toxicología abrió uno de sus más aterradores capítulos de la historia de la destrucción del hombre a manos del hombre, pero también permitió conocer los efectos benéficos de esas sustancias, al igual que los de muchas más. La lista de los crímenes farmacológicos es larga y sombría y ocupa un lugar destacado en la historia de nuestra ciencia; a nosotros toca procurar siempre un uso humanitario y ético de las sustancias que la ciencia ha puesto a nuestra disposición.

Por fortuna, la historia de los descubrimientos positivos y sin duda benéficos es sumamente alentadora cuando se considera el siglo XX. Por ejemplo, de capital importancia para la farmacología resultó la labor del canadiense Banting, quien junto con Best logró aislar en 1921 la hormona que provoca el descenso de los niveles de azúcar en la sangre de los pacientes que sufren diabetes sacarina. El nuevo compuesto recibió el nombre de insulina, por el hecho de producirse en los islotes de Langerhans en los individuos sanos. En 1935, el científico estadounidense Edward Calvin Kendall aisló la cortisona, antiinflamatorio de esencial importancia en la práctica medica moderna. Durante la Primera Guerra Mundial se continuó el estudio de los trabajos del biólogo inglés F. Gowland Hopkins, quien dio los pasos decisivos para el conocimiento de las vitaminas y sus efectos en el organismo.

El clásico relato del descubrimiento de la penicilina por Sir Alexander Fleming, ocurrido en 1928, señala una nueva etapa en la historia de la medicina moderna, que a partir de aquel año dispuso de una nueva y poderosísima herramienta: los antibióticos. Fleming advirtió que las colonias de *Staphylococcus aureus* eran atacadas intensamente por un moho de color verde, *Penicillum notatum*. Fleming aisló la sustancia que impedía el desarrollo de *S. aureus* y muchos otros microorganismos y sentó las bases para la producción comercial de un fármaco, que muy pronto adquirió una reputación casi novelesca: *la penicilina*. El nuevo medicamento demostró ser eficaz en la lucha contra muchas infecciones de variado origen, entre ellas neumonías, difteria, sífilis, gonorrea, etcétera.

La medicina tropical se actualizó continuamente en el decenio de 1930 gracias a la sustitución del milenario aceite de chaulmugra y a la síntesis de compuestos que reemplazaron a la quinina, considerado tradicionalmente el remedio más eficaz para la erradicación del paludismo. En la misma época, la tuberculosis sufrió derrotas, mientras que se perfeccionaban distintas técnicas de vacunación para proteger a grandes masas de población.

Al iniciarse la Segunda Guerra Mundial los equipos sanitarios de las diferentes naciones en conflicto redoblaron sus esfuerzos por lograr un suministro adecuado de fármacos cada vez más confiables. Uno de los grandes avances de esa época lo constituyó la producción en cantidades industriales de penicilina, gracias a lo cual se salvaron incontables vidas. A la penicilina se sumó en 1944 la estreptomicina, aislada por el ucraniano nacionalizado estadounidense Selman A. Waksman, que la obtuvo a

partir de microorganismos que habitan en determinados terrenos y con ello se logró un avance importante en la prevención de la tuberculosis. Por desgracia, *Mycobacterium tuberculosis* tiende a volverse resistente a la estreptomicina, pero la identificación y producción de sustancias como el ácido paraaminosalicílico y la isoniacida, que se sumaron a la farmacopea moderna hacia 1952, enriquecieron el arsenal médico. En 1959, un equipo de investigadores británicos realizó un notable logro mediante el aislamiento de un ácido que constituye el "núcleo" de la penicilina: el ácido 6-aminopenicilánico, que permitió la producción de toda una nueva gama de antibacterianos de gran eficacia.

El decenio de 1960 se caracterizó por notables avances en el campo de la vacunación contra la poliomielitis, contribución del virólogo estadounidense Albert B. Sabin. El sarampión y la rubéola se erradicaron poco después, y la investigación intensiva en torno a las causas que permiten que prolifere el tracoma en varios países del Lejano Oriente continuaba desarrollándose. Asimismo, gran número de enfermedades infecciosas como la difteria desaparecían en la población del hemisferio occidental de la lista de los padecimientos estadísticamente significativos. La apertura de muchos centros de investigación en todos los países económicamente desarrollados (y en muchos en vías de desarrollo) ha conferido, desde la declaración de la Primera Guerra Mundial hasta nuestros días, gran complejidad al mundo de la investigación farmacológica.

No es necesario volver a destacar aquí que apenas si hemos mencionado los campos más importantes en esta ciencia; la mera tarea de actualizar el conocimiento sobre el área es ingrata y casi imposible si se desea hacerla de manera global, por el avance tan rápido en todos los campos. Es probable que el más espectacular de los trabajos actuales sea la solución de los problemas psiquiátricos que han permitido muchos fármacos modernos; se trata de una labor callada y silenciosa que ha permitido reducir paulatinamente la población de los reclusorios psiquiátricos para devolver a la vida en sociedad a miles de desdichados que veían su horizonte reducido a los límites de un hospital. Esta tarea reviste características tan nobles como las investigaciones clásicas de Koch y Pasteur, aunque se realiza en áreas que han variado infinitamente desde entonces.

Farmacología contemporánea y sus perspectivas

La farmacología veterinaria se ha desarrollado con la misma celeridad que la medicina y farmacología humanas. A pesar de que los antibióticos disponibles para el hombre al finalizar la Segunda Guerra Mundial eran caros y escasos, el medio veterinario los utilizó desde entonces. En la actualidad, las necesidades de la medicina veterinaria y la medicina humana han provocado que muchos antibióticos no se empleen en ambos campos. Por ejemplo, tiamulina, virginiamicina, carbadox, muchas sulfonamidas, algunos nitrofuranos, etcétera, no se utilizan en medicina humana. En realidad, la lista de medicamentos que exclusivamente emplea el veterinario es extensa, e incluye gliceril-guayacol éter, xilacina, fenciclidina, etorfina, y gran número de antiparasitarios como ivermectinas, febantel, dianfenetidina, etc. Esta lista crecerá aún más debido a que la investigación farmacocinética se ha visto limitada a los animales domésticos. En 1973, Pilloud encontró que las dosificaciones entonces recomendadas para animales domésticos a menudo eran insuficientes para lograr concentraciones sanguíneas terapéuticas.

También se ha descubierto que muchos de los efectos tóxicos de los medicamentos eran dependientes de la especie. Por ejemplo, el cloranfenicol no produce anemia en los animales domésticos y sí en el hombre; el acetaminofeno induce necrosis hepática en el gato, etc. Una de las áreas donde más ha progresado la farmacología veterinaria es en el control de los procesos reproductivos de los animales domésticos. Es claro que resulta factible manipular experimentalmente a los animales. Destaca en este campo el efecto luteolítico de la prostaglandina $F_2\alpha$, o la utilización de la GnRH para diversos propósitos (tratamiento de quistes foliculares, entre otros), el empleo de hormonas para superovular en la transferencia de embriones en bovinos, y muchas otras prácticas que se detallan en este libro.

Los logros de la farmacología han sido innumerables en estos últimos cincuenta años, y sus promotores proporcionan hoy muchas más opciones de las que se pueden manejar. A partir de la caracterización del núcleo básico betalactámico de las penicilinas en el decenio de 1950, se han sintetizado antibióticos que probablemente superan con mucho los sueños de Fleming. En la actualidad es posible utilizar bacampicilina, amoxicilina, carbenicilina, piperocilina y aún más, resolver el problema de la adquisición de resistencia mediante la síntesis de betalactamasas con el uso de productos antibetalactamasas, como la tienemicina y el ácido clavulánico, que han llegado a convertirse en una posibilidad real. La lista de antibióticos con que el veterinario contará en un futuro no muy lejano incluye poderosas tetraciclinas como minociclina, demeclociclina y doxiciclina, la cefalosporinas como cefamandol y moxalactam y una gran lista de compuestos que hacen de la quimioterapia de las enfermedades bacterianas un procedimiento más fácil. Están surgiendo nuevos analgésicos sin efectos colaterales y con grandes propiedades antiinflamatorias, como flunixir-meglumina, etorfina y su antagonista diprenorfina. Estos compuestos facilitarán el manejo de animales de difícil temperamento. Las hormonas serán muy pronto específicas para cada

especie, y cuando se estandaricen los procedimientos de producción de hormonas por bacterias mediante ingeniería genética (idea y desarrollo que recibió el premio Nobel de 1982), los precios descenderán notablemente. Pronto el veterinario contará con mejores promotores del crecimiento que no conlleven peligros para la salud pública. Ya se ha iniciado el empleo de las ivermectinas, que es un paso inicial en la búsqueda de una sola sustancia que elimine todos los parásitos de los animales; los procedimientos de antisepsia y desinfección son cada día más eficaces y duraderos. Seguramente se perfeccionarán los mil caminos de la terapia, añadiendo alternativas nuevas con cicatrizantes, poderosos fármacos de efectos autonómicos, diuréticos sin efectos colaterales y corticosteroides privados de efectos colaterales, así como de efectos hipotálamo-hipofisarios, que eviten los síndromes yatrogénicos de Cushing o Addison. La lista de sueños y realidades farmacológicas es infinita, y de manera sorprendente se revelan al hombre día a día los secretos fantásticos que la naturaleza guarda para la cura de las afecciones en los animales y el ser humano.

Finalmente desarrollada hasta llegar a su etapa adulta, con plétora de promesas y posibilidades, mostrando avances que se encuentran ya al alcance de la mano, y acusando las contraindicaciones que hemos esbozado rápidamente en este resumen de su desarrollo histórico, la farmacología en general y la farmacología veterinaria en especial constituyen uno de los más fértiles y promisorios campos de la investigación moderna, que guarda sin duda sorpresas a las nuevas generaciones de investigadores.

2

Principios generales e introducción a la farmacología veterinaria

Este capítulo comprende:

- **Definición del concepto de farmacología**
- **Objetivo de la farmacología veterinaria**
- **Campo de acción del profesional en México y América Latina**
- **Bases éticas del farmacéutico y el veterinario**
- **Origen de los fármacos**
- **Experimentación, desarrollo y evaluación de nuevos fármacos**
  - Descubrimiento del fármaco
  - Evaluación de la eficacia y seguridad del nuevo fármaco
  - Formulación del fármaco para su producción comercial
- **Bioequivalencia de antimicrobianos**
- **Reglamentación de fármacos**
- **Margen terapéutico**
- **Prescripción del medicamento**
  - Consideraciones previas
  - Aspectos legales
  - Tipos de receta
  - Incompatibilidad en la prescripción

Definición del concepto de farmacología

La farmacología constituye uno de los componentes básicos de la medicina. Es la ciencia que estudia los fármacos; esto es, todo aquel agente químico que cause un efecto medible, deseable o indeseable, sobre los fenómenos que se llevan a cabo en los seres vivos. Desde el punto de vista etimológico, procede de la voz griega *pharmakéia*, "empleo de los medicamentos", que a su vez deriva de *phármakon*, "medicamento".

En un sentido más estricto, la farmacología es la ciencia que estudia toda sustancia (de origen vegetal, animal, sintético o mineral) que sea capaz de afectar a un ser vivo en una magnitud tal, que se le pueda cuantificar y excluir de un efecto meramente alimentario. El cuerpo médico tradicional solía afirmar que la farmacología es la ciencia de las drogas o fármacos, y en otros tiempos se incluía la materia médica, la toxicología y la terapéutica. Hay quienes se inclinan por definir a la farmacología como la ciencia que estudia las propiedades y reacciones de los fármacos, especialmente en relación con su valor terapéutico. Por supuesto, esa definición implica un juicio de valor; la farmacología nunca debería emplearse más que para aquellos fines apegados a los dictados por las normas éticas más rigurosas, aunque no siempre ha ocurrido así a lo largo de su historia, como se verá en la sección correspondiente.

Un médico debe poseer un conocimiento preciso acerca del mecanismo de acción, el metabolismo del paciente y los usos y contraindicaciones de los medicamentos a su alcance, para poder aplicarlos y recomendarlos en su práctica clínica diaria, en cualesquiera de las actividades que desempeñe. El conocimiento de la farmacología resulta indispensable prácticamente en todas las facetas del arte-ciencia de curar, incluyendo la medicina preventiva y la zootecnia, entre otras. Un profesional de la salud que carece de este conocimiento se encuentra privado de uno de los elementos más esenciales de su actividad.

Objetivo de la farmacología veterinaria

La farmacología especializada en animales distintos del ser humano comparte con muchas otras actividades médicas los mismos objetivos éticos, y por ello el fin primordial de esta ciencia consiste en *recomendar* y *prescribir* los productos terapéuticos adecuados para la práctica clínica veterinaria, en otras palabras, para la prevención y el tratamiento de los padecimientos en animales, pero también para la promoción de su producción.

Dada la amplitud de conocimientos que se han logrado con el avance de la ciencia, el médico clínico no necesita forzosamente comprender la manera en que se obtienen los medicamentos, ni cómo se formulan, aunque debe reconocer las ventajas que ofrecen los medicamentos con diseños farmacéuticos especiales como la liberación sostenida, la desintegración acelerada de los comprimidos, la influencia de los vehículos en la absorción de fármacos, etc. Sin embargo, lo que más directamente le concierne es la manera en que funciona el fármaco contra el agente causal de la enfermedad, a cuáles sustancias reaccionan las enfermedades, cómo se deben aplicar los medicamentos en cada especie animal, las precauciones que han de acompañar al uso de cada fármaco, qué antagonismos y sinergismos pueden producirse cuando dos o más medicamentos actúan de manera simultánea en el organismo y las contraindicaciones que se conocen de cada fármaco cuando se le emplea como agente terapéutico.

Considerando este gran número de campos y perspectivas de la medicina veterinaria, la *farmacología* se puede dividir en varias ramas, de las cuales las más importantes son:

Farmacocinética: se ocupa del estudio del destino de los medicamentos; es decir, estudia los desplazamientos de los fármacos en los organismos vivos, a menudo en ausencia de enfermedad, pero más recientemente se ha incorporado el estudio farmacocinético bajo condiciones especiales, ya sea en la enfermedad, en neonatos, en la senectud, etcétera.

Farmacodinámica: estudia el mecanismo intrínseco mediante el cual los fármacos logran inducir su acción en el organismo, o en los microorganismos asociados a éste.

Farmacoterapéutica: determina y analiza el empleo apropiado de los medicamentos en presencia de enfermedad y su verdadero valor para curar o prevenir las enfermedades.

Toxicología: estudia los venenos y antídotos que pueden afectar a los animales y al ser humano, así como los efectos adversos que puedan tener los medicamentos, tanto por sobredosis como por idiosincrasia.

Sin embargo, esta clasificación no agota todas las posibilidades de la farmacología que, lejos de ser una ciencia aislada, constituye una rama del conocimiento colocada en la encrucijada de varias disciplinas, lo cual convierte su estudio en una actividad que requiere la exploración de varios ámbitos del saber para su cabal comprensión. En las figuras 2-1 y 2-2 se ilustran estas situaciones y el desarrollo que ha tenido en los últimos tiempos.

Existen otras ramas de la farmacología como *quimioterapia*, *posología*, *metrología*, *farmacia* y *farmacognosia*.

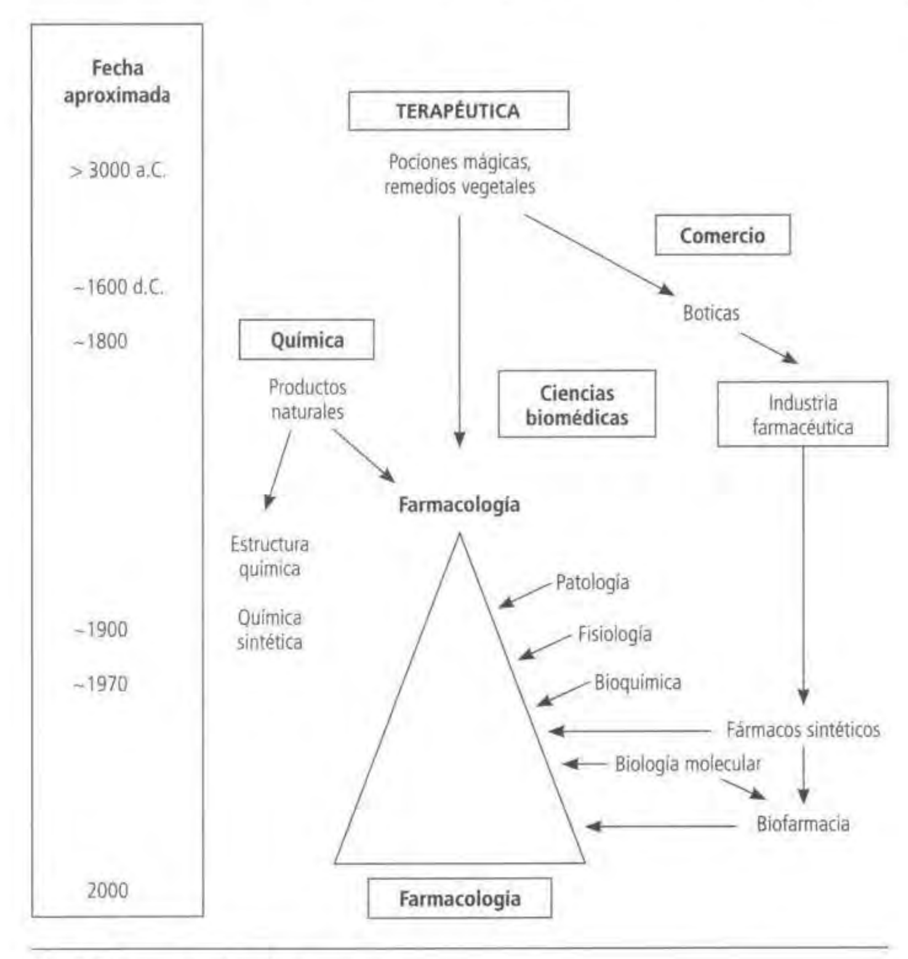


Fig. 2-1. Desarrollo de la farmacología.

Es posible definir con bastante exactitud cada una de estas disciplinas, pero es importante recordar una circunstancia: las fronteras entre estas ramas del saber no siempre están bien definidas ni establecidas en todos los casos, por lo que no deben definirse de manera muy rigurosa. En el cuadro 2-1 se enumeran algunas de estas otras ramas.

La farmacología es una ciencia que compila todos los fundamentos de la medicina e integra de manera racional las ciencias básicas, médicas e higiénicas, así como la química, la fisiología, etcétera, para cumplir con los intereses científicos que persigue. Su estudio, como el de cualquier ciencia pura o aplicada, depende de los intereses que ocupen al estudioso, pero cualquiera de los dos aspectos preserva la unidad de su enfoque riguroso y la multiplicidad de los conocimientos que la apoyan y le confieren la riqueza interdisciplinaria que la caracteriza.

Cerca de los límites se encuentran varias disciplinas, que constituyen la unión de la farmacología con otros campos de la biomedicina. Las inclusiones más nuevas son farmacogenómica, farmacoepidemiología y farmacoeconomía, como se ilustra en la figura 2-2.

Campo de acción del profesional en México y América Latina

El médico veterinario tiene un vasto campo de acción profesional. Abarca desde la inspección y procesamiento de productos alimenticios de origen animal hasta la práctica clínica de campo. Funge también como asesor en transacciones ganaderas o administra empresas agropecuarias, procurando la observación de las leyes pecuarias y sanitarias. Investiga y publica sobre diversas áreas del conocimiento de medicina veterinaria, biología, zoología y conservación de recursos naturales, y un número importante de ellos difunden sus conocimientos como docentes. Muchos veterinarios son parte medular en laboratorios de investigación, y casi siempre son los encargados de los bioterios, ya sea que cumplan necesidades domésticas, que sirvan como laboratorio nacional de referencia, o para proveer animales especiales de experimentación.

En todos esos casos y los que el lector pueda añadir, el médico veterinario requerirá en diversos niveles de conocimiento de la farmacología. El concepto de farmacología, materia médica y tratamiento, e incluso de

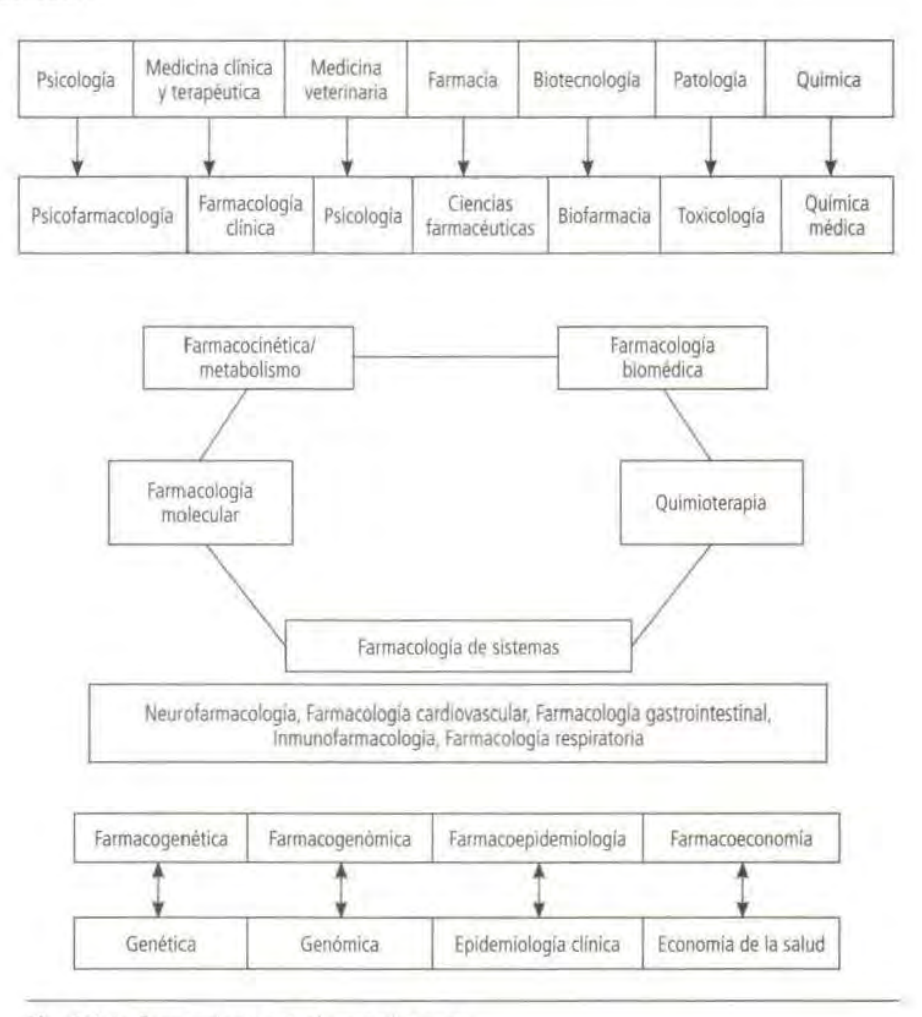


Fig. 2-2. La farmacología actual y sus divisiones.

la medicina, se funden en un solo ejercicio básico para lograr curar y medicar racionalmente. Además, el veterinario deberá conocer la cinética de eliminación de los residuos en aquellos animales destinados a la producción de alimentos.

La farmacología es, sin lugar a dudas, la materia de estudio más ligada al concepto de medicina y salud. De tal suerte, un médico veterinario ha de prescribir con precisión, tomando en cuenta no sólo las características propias del medicamento y la salud-enfermedad del paciente o población animal, sino considerando muchos otros factores que hagan de su clínica un ejercicio médico de calidad, confiable y acorde con los factores socioeconómicos del lugar donde se intente resolver un problema en particular.

Si se toma como ejemplo a un veterinario que reconoce en una vaca la existencia de una endometritis de segundo grado, tendrá que elegir si sólo deberá aplicar una prostaglandina $F_2\alpha$ o un análogo (con lo cual resolverá el mayor porcentaje de los casos); o bien, podrá considerar la conveniencia de aplicar un antibacteriano, y éste será el que tenga una mejor acción a ese nivel. Si decide utilizar una tetraciclina, también debe considerar su vía de administración. Si está actualizado, optará por utilizar la vía parenteral, ya que se sabe que por esta vía el fármaco se difunde a todo el aparato genital homogéneamente y a una concentración eficaz, mientras que la aplicación intrauterina induce necrosis del endometrio. El clínico tiene que sopesar a continuación las ventajas y desventajas del empleo de una cloxiciclina o de una oxitetraciclina (tetraciclinas ambas), tomando en cuenta si él es el que aplicará el medicamento o si lo hará el encargado del animal, la frecuencia de las aplicaciones y, por supuesto, la dosificación. Se debe tomar en cuenta los aspectos económicos, que son de gran importancia en la práctica veterinaria, tanto en lo que se refiere al costo-beneficio del tratamiento como a la capacidad económica del dueño. Finalmente, se tendrá que especificar el tiempo de espera que se requiere antes de sacrificar a los animales para abasto, o bien para reincorporarlos a la ordeña. Naturalmente, hay otras muchas consideraciones que es necesario añadir, como la de evitar interacciones medicamentosas indeseables y las extrapolaciones de la cinética de un medicamento entre especies, con la consecuente falla terapéutica, etc. Con este marco, es factible considerar que la farmacolo-

Cuadro 2-1. Otras disciplinas que integran la farmacología

Quimioterapia	Estudia la utilización de productos químicos específicos, con efectos mínimos sobre el paciente, contra agentes patógenos definidos; también estudia la relación entre la estructura química y la actividad antiinfecciosa de los fármacos, tanto en el huésped como en el agente patógeno.
Posología	Se encarga de la dosificación de los medicamentos en las diferentes especies animales, especificando de modo preciso la cantidad del fármaco que se debe administrar a un animal enfermo para obtener un efecto benéfico.
Metrología	Determina los pesos y medidas conforme a las normas y convenciones de los organismos internacionales que se ocupan del área y que permiten medir de manera precisa los diferentes medicamentos.
Farmacia	Estudia la forma de colectar, normalizar, preparar recetas magistrales y expedir los medicamentos.
Farmacognosia	Investiga el origen de los fármacos obtenidos de las diversas fuentes y determina sus propiedades fisicoquímicas.

gía tiene un sitio prioritario en el ejercicio profesional, donde el veterinario ha de cuidar el empleo correcto de los fármacos para la adecuada prevención y cura de las enfermedades.

Bases éticas del farmacéutico y el veterinario

Aunque la farmacología es tan antigua como la medicina misma, la farmacología moderna difiere mucho en todos sus aspectos respecto de la que se practicaba en sus orígenes. En especial en los últimos 50 años, la disciplina médica ha revolucionado su filosofía, cambiando el ideal del científico con conocimientos enciclopédicos, por el de investigador metódico.

A la fecha resulta muy difícil prescribir un producto de patente con el pleno conocimiento de sus efectos, acciones colaterales, farmacocinética, interacciones, toxicidad, etcétera, sin tener que recurrir a las fuentes informativas del caso. Son tantas las opciones farmacológicas para resolver un mismo problema, que la práctica médica ética requiere una constante actualización. Como el conocimiento humano en el campo de la farmacología es tan vasto, el postulado de una actitud ética del médico veterinario consiste en llevar consigo la información necesaria para prescribir y tratar con racionalidad, de manera acorde con la dinámica del naciente siglo XXI. Esto significa que ha de consultar diversas bases de datos, textos de farmacología, diccionarios de especialidades farmacéuticas, índices terapéuticos y los comunicados de los fabricantes para lograr una buena terapéutica, sin olvidar la implementación de medidas eficaces de prevención de las enfermedades. La visión romántica del veterinario que lo sabe todo es ya parte de la historia. Una actitud humilde, de búsqueda detallada en la bibliografía y de sentido autocrítico y una posición objetiva en el análisis de los casos, de los éxitos y fracasos, impulsarán la práctica medicofarmacológica a logros cada vez mayores.

Para lograr un manejo ético e integral de los fármacos, es necesario en la actualidad mantener un vínculo de retroalimentación constante entre la clínica, la investigación y la docencia en la farmacología. Mediante este vínculo, el veterinario de campo, el docente y el que labora en la manufactura de medicamentos han de conjugar sus esfuerzos para detallar, adecuar y actualizar la práctica farmacológica. Es necesario que el clínico cree conciencia en el dueño de los animales acerca de las necesidades de asistencia técnica especializada y que no duplique o copie tratamientos en forma mecánica, pues cada caso es distinto y las consideraciones previas y posteriores a la terapéutica sin duda serán diferentes. El docente debe actualizar y revisar con detalle sus cátedras y ha de reconocer sus limitaciones, instando al mismo tiempo a sus alumnos para que se apoyen siempre en la bibliografía especializada.

El farmacéutico y el fabricante de productos de patente, dentro del marco del beneficio lícito, deben expender productos útiles, en combinaciones probadas, sin confundir al médico con una gama de nombres que a fin de cuentas tienen el mismo principio.

El farmacólogo veterinario muestra un profundo y sincero amor por los seres vivos, que une al cariño y a la devoción por ellos la seriedad profesional y el rigor intelectual que caracterizan al científico de vocación.

Origen de los fármacos

Los fármacos pueden proceder de diferentes fuentes como vegetales, animales, minerales o sintéticas. La mayoría de los fármacos que se han citado en el esbozo histórico (cap. 1) provienen de alguno de esos orígenes; en raras ocasiones solía prepararse un compuesto que constaba de orígenes "mixtos". En la actualidad se han modificado mucho las técnicas de laboratorio vigentes, y los fármacos se han clasificado de acuerdo con un nuevo esquema. Hoy se distingue entre fármacos naturales, sintéticos, biosintéticos y por biotecnología recombinante. Es obvio que el nombre "naturales" se aplica a las sustancias que no están modificadas y que han sido tomadas directamente de un vegetal, animal o mineral; la quinina y la belladona son buenos ejemplos de este grupo. En los casos de fármacos biosintéticos, los compuestos químicos naturales son insustituibles y no se pueden imitar por métodos completamente artificiales, o el método resulta excesivamente costoso. Esta razón lleva a los bioquímicos modernos a la obtención de "núcleos químicos" a partir de fuentes naturales, a menudo vegetales y mediante diversas técnicas de laboratorio añaden o eliminan radicales, fracciones u otras moléculas, modificando así las propiedades iniciales de los compuestos naturales. Tal es el origen de productos biosintéticos como los anticonceptivos preparados mediante esteroides vegetales. Los compuestos sintéticos se obtienen de manera íntegra a través de técnicas de laboratorio y con el empleo de sustancias procesadas, con uso mínimo o nulo de sustancias naturales, como el caso de las anfetaminas, que es un grupo de fármacos preparados a partir de otras sustancias sintéticas.

Según cálculos muy optimistas, no se ha explorado aún más allá del 15% de los vegetales conocidos desde el punto de vista de sus propiedades medicinales, y esto puede dar una idea aproximada de la vastedad de la labor de investigación farmacológica que todavía queda por efectuar.

Para este siglo se abre una promesa farmacológica adicional: los medicamentos producto de la biotecnología. El caso más famoso ya en uso en la producción veterinaria es la somatotropina bovina recombinante (STBr), pero ya se dispone en medicina humana de productos virtualmente idénticos a los equivalentes fisiológicos; tal es el caso de eritropoyetina, insulina, calcitonina y proteínas estimulantes de colonias de los granulocitos.

Experimentación, desarrollo y evaluación de nuevos fármacos

Descubrimiento del fármaco

Por regla general, en la actualidad el descubrimiento de un nuevo fármaco no obedece al azar ni es un acontecimiento fortuito, sino que es el resultado de una búsqueda larga y costosa, emprendida por una empresa farmacéutica que consagra muchos años y considerables recursos para la tarea. La leyenda que ha rodeado ciertos hallazgos farmacológicos, como el descubrimiento "accidental" de la penicilina en 1928, por Fleming, no debe hacer pensar que se trata de productos de la casualidad, pues inclusive en ese caso el descubrimiento fue precedido por una larga y meticulosa preparación.

Evaluación de la eficacia y seguridad del nuevo fármaco

Una serie larga de catástrofes ocasionadas por el uso de procedimientos inadecuados de verificación de la pureza, magnitud de la reacción a la dosis administrada o potencia de un nuevo medicamento han llevado a extremar las precauciones durante la experimentación. En la actualidad, para determinar las bondades de un fármaco son imprescindibles dos fases de verificación de la seguridad del producto y una fase clínica. Durante la fase de seguridad del producto se llevan a cabo pruebas exhaustivas, tanto *in vivo* como *in vitro*. Estas últimas se extienden a menudo durante un periodo no menor de cinco años para poder evaluar los efectos del producto en grupos de animales de diversas características, como raza, sexo, edad, etc. Tales estudios deben proporcionar datos precisos acerca de las dosis promedio recomendables, la frecuencia de administración, los riesgos de intolerancia o toxicidad y cualquier otro dato que sea de importancia para el clínico, como es el caso de la residualidad.

Los verdaderos estudios clínicos se inician cuando se ha determinado ya la seguridad de un fármaco. Ello se logra comprobando la toxicidad aguda, subaguda y crónica en varias especies.

Para definir la toxicidad aguda suele recurrirse a la determinación de la DL_{50} (dosis letal del medicamento capaz de causar la muerte al 50% en los animales sometidos a experimentación). La muerte de los animales puede ocurrir de manera más o menos súbita o más o menos retardada, dependiendo de las vías de administración y la resistencia o la tolerancia de las especies en experimentación; sin embargo, es importante señalar que si una sustancia no induce toxicidad a dosis de 2 g/kg por vía oral (VO), no es relevante continuar su estudio de toxicidad, ya que se ha demostrado que ese nivel constituye una barrera física, y dosis superiores no lograrán toxicidad adicional. La toxicidad subaguda se estudia en dos o más especies por cuatro a 13 semanas. Para ello, se administra hasta tres veces la dosis terapéutica por varias vías y se realizan exámenes rutinarios de laboratorio (sangre, orina, heces, pruebas hepáticas) y se sacrifica posteriormente a los animales para comprobar si se produjeron cambios histopatológicos en varios

órganos. Además se realizan pruebas de embriotoxicidad y teratogenicidad, evaluando asimismo la función sexual en un mínimo de dos especies de roedores. Para muchas sustancias, especialmente aquellas que pueden dejar residuos en alimentos de origen animal, que a su vez entrarán en contacto con el ser humano, es necesario realizar estudios de mutagenicidad y genotoxicidad.

En los estudios de toxicidad crónica se utilizan tres especies animales diferentes (primero una de roedores), y se aplican dosis levemente superiores a las terapéuticas durante lapsos que varían entre un mínimo de seis meses hasta dos años o más. Este procedimiento permite verificar los efectos que no se aprecian en periodos más cortos, como cambios en la ingestión de alimentos, en el peso y en el desarrollo, alteraciones fisiológicas, actividad carcinógena del producto, etcétera.

Formulación del fármaco para su producción comercial

Para ser administrados, los medicamentos se deben formular como líquidos, cápsulas, tabletas, inyecciones, etc. La formulación del principio activo del fármaco requiere un excipiente que lo contendrá y le dará volumen. Por ejemplo, la lactosa es un excipiente común para cápsulas o tabletas; en los líquidos e inyecciones, suele utilizarse un disolvente o vehículo. Se incluyen conservadores para evitar contaminaciones, oxidación, hidratación, etcétera, y en ocasiones es necesario el empleo de colorantes. Los fármacos así formulados facilitan la correcta dosificación del producto, que a su vez redunda en mejores posibilidades para su administración y absorción. A pesar de que se considera al principio activo la parte más importante de un medicamento, los vehículos han llegado a ser igualmente claves para el desempeño adecuado de una formulación. Por ejemplo, es más útil y eficaz un omeprazol (inhibidor de la producción gástrica de HCl) de liberación sostenida que uno que se absorba rápidamente; o bien una enrofloxacina formulada estratégicamente para promover su absorción y lograr concentraciones pico más grandes, para una respuesta clínica superior. Esto implica la presencia de sustancias promotoras de la absorción a diferentes niveles en el organismo y consecuentemente esto da lugar al concepto de bioequivalencia, es decir, la similitud o ausencia estadística de ésta, del comportamiento entre dos preparados farmacéuticos.

Bioequivalencia de antimicrobianos

Para el promedio de los países de la Comunidad Europea se estima un consumo anual de antibacterianos hasta de una tonelada (Baquero y Blázquez, 1997). En su revisión sobre la evolución de la resistencia bacteriana, estos investigadores puntualizan el peligro inminente de regresar a la era preantibiótica, en virtud de la creciente generación de cepas multirresistentes y dado que, a pesar del empeño y la magnitud de la investigación mundial, no se ha descubierto en los últimos 20 años una familia de antibióticos realmente novedosa. En México, las cifras de consumo de antibacterianos deben ser mucho mayores a la señalada, ya que se prescriben innecesariamente y no hay restricciones para la automedicación en el ser humano, y además en veterinaria se hace a veces uso desmedido y mal planeado de estos agentes.

Uno de los factores que contribuye de manera definitiva a la generación de cepas resistentes es la subdosificación de antibacterianos. En medicina veterinaria esta práctica se encuentra muy difundida, tanto por el uso de antibacterianos para el efecto denominado promoción del crecimiento, como por la reprobable práctica de dosificar antibacterianos con base en el costo que pueda ser accesible para el productor y no sustentando la dosis en valores farmacocinéticos y clínicos reales. Un fármaco cuya dosificación puede calificarse como en el límite es el florfenicol, que se administra en aves y bovinos a razón de 20 mg/kg/día por VO e IM respectivamente, mientras que en cerdos se administra en premezcla a razón de 20-40 g/ton de alimento. Dado el consumo de alimento de un cerdo, la dosis total de florfenicol fluctúa entre 2-3 mg/kg/día. La validez clínica de las dosis mencionadas no es materia de este ensayo, pero quizá sea extrema la situación si se considera que ya han surgido en el mercado veterinario por lo menos seis marcas adicionales de florfenicol premezclado. Como es de esperarse, los costos de los competidores son menores al florfenicol de referencia, y a la fecha ninguno de ellos ha realizado los estudios de bioequivalencia correspondientes.

Otro ejemplo es el caso del antibacteriano más potente a la fecha destinado para medicina veterinaria, la enrofloxacina. En muchos países se le considera la primera opción para múltiples enfermedades bacterianas de los bovinos, particularmente las ocasionadas por microorganismos gramnegativos y micoplasmas. Su notable eficacia clínica se debe a su elevada biodisponibilidad (F) y gran volumen de distribución (Vd_{AUC}); se considera que dicha eficacia depende directamente de la máxima concentración plasmática que alcance ($Cp_{máx}$) o de la relación que existe entre el área bajo la curva y la concentración mínima inhibitoria, que debe ser mayor de 125. Para medicamentos como carbadox y olaquindox, concentraciones plasmáticas superiores resultan tóxicas para los animales.

La demostración de bioequivalencia de productos antibacterianos genéricos mediante evaluación clínica está sujeta a una gran cantidad de variables de difícil control, tales como las diferencias en virulencia entre cepas bacterianas, la progresión de la enfermedad, factores concurrentes como mala nutrición, parasitismo, manejo inadecuado de los animales, estrés, etc. Por tal

razón, se ha definido que los preparados genéricos son bioequivalentes con el producto original cuando sus perfiles de concentración plasmática contra tiempo son estadísticamente similares ($P < 0.05$) al confrontarlos a una misma matriz biológica.

Ahora bien, el que un fármaco no resulte bioequivalente al original no lo convierte en un "mal medicamento". Cada preparado tiene sus propias características, y su nicho puede derivar de la experimentación en la terapéutica veterinaria. Por ejemplo, si existe una oxitetraciclina que brinda concentraciones plasmáticas en 36 h, en lugar de las 125 h que se esperan en preparados denominados de larga acción (LA), esto no la hace inferior; incluso pueda hacerla superior en el caso de un tratamiento para vacas productoras de leche, en las que se busca un efecto rápido y un tiempo mínimo de retiro del ordeño. La identificación de falta de bioequivalencia es pues una oportunidad para el desarrollo farmacéutico y farmacológico y, por lo tanto, un vínculo potencial de la industria farmacéutica veterinaria con la investigación aplicada, particular o en universidades.

En México sólo se exige bioequivalencia para los genéricos en el caso de medicamentos destinados a la línea humana. Al respecto se está elaborando, a nivel de propuesta en un comité del Consejo Técnico Nacional de Sanidad Animal (CONASA), la norma que defina la reglamentación para exigir bioequivalencias a los productos genéricos. Sin embargo, es poco probable que las autoridades implementen en el corto plazo el estudio de bioequivalencia como obligatorio para el registro de preparados similares a un primer desarrollo (pionero).

La necesidad de realizar estudios de bioequivalencia es considerada como impostergable para la industria farmacéutica veterinaria nacional, en particular si se quiere mejorar el servicio que ésta brinda a veterinarios y productores. En breve se abrirán más fronteras a compañías farmacéuticas extranjeras a las que se debe solicitar calidad y, en todo caso, competencia en igualdad de condiciones con la industria nacional.

Reglamentación de fármacos

Alentadas por los buenos resultados que se habían obtenido con la vacuna BCG contra la tuberculosis (así llamada en honor a los descubridores del bacilo de esa vacuna, los franceses Calmette y Guérin), las autoridades sanitarias alemanas auspiciaron las prácticas de vacunar grandes núcleos de su población. En la primavera de 1930, se administró la vacuna a un grupo de 249 niños en la ciudad alemana de Lübeck. Cinco meses después, éstos se encontraban gravemente enfermos. Una cuidadosa verificación de los acontecimientos demostró que la vacuna BCG era en sí misma inocente del llamado desastre de Lübeck, y se concluyó que la responsabilidad recaía sobre un procesamiento defectuoso de la sustancia, que permitió que en algún momento se contaminara. Ocho años más tarde, una sulfonamida "milagrosa" (normalmente insoluble en los disolventes más comunes) fue preparada y distribuida por una gran firma farmacéutica estadounidense. La compañía presentó su producto como "un elíxir solubilizado con dietilenglicol". Antes de que se pudiera retirar del mercado, 100 personas habían perdido la vida por los efectos tóxicos del disolvente. Asimismo, un fármaco que había conseguido la aprobación de las rigurosas normas de control de las autoridades alemanas y británicas se puso a la venta en 1959 y se distribuyó extensamente para su uso como sedante y antiemético. A fines de 1961, quedó demostrado el efecto teratógeno de la sustancia, después de que se registraron unos 3 000 nacimientos de criaturas deformes en Europa Occidental. El nombre de "talidomida" adquirió un siniestro significado.

Estas tragedias y otras de menores proporciones causaron tal efecto en la opinión pública que las autoridades sanitarias de los diversos países se vieron obligadas a expedir reglamentaciones cada vez más rigurosas para proteger la salud y la vida de la población. Por ejemplo, la institución denominada Food and Drug Administration (FDA) constituye una gran entidad dedicada a velar por la seguridad y confiabilidad de los fármacos empleados en Estados Unidos. La riqueza de los recursos puestos a su disposición y el avanzado nivel de las medidas sanitarias de ese país han convertido a la FDA en modelo y parámetro de muchas otras instituciones similares en el mundo. Dicha institución mantiene un estricto control sobre la farmacopea estadounidense (United States Pharmacopeia, USP) que, al igual que sus homólogas británicas, alemana y francesa, representa una compilación en la que se especifican propiedades fisicoquímicas de una sustancia determinada, grado de pureza, técnicas oficiales de análisis químico para obtener un registro oficial, pruebas de inocuidad requeridas para conseguir la autorización necesaria para la venta comercial de un medicamento dado y varios datos más.

En México rige la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, la cual especifica los fármacos que pueden utilizarse legalmente dentro del territorio nacional y las especificaciones vigentes de este país. Los fármacos incluidos en dicha farmacopea reciben el nombre de "oficiales". Cuando se emplean medicamentos oficiales en diferentes preparados, se les designa "fórmulas de patente". Los medicamentos para consumo humano se reglamentan en México por medio del Código Sanitario, cuya vigilancia se realiza a través del Departamento de Control de Alimentos, Bebidas y Medicamentos de la Secretaría de Salud. Está vigente también la Ley de Narcóticos, que dispone y reglamenta lo referente a la venta de depresores y estimulantes del sistema nervioso central (SNC) para su consumo en seres humanos.

En México, las normas sobre medicamentos veterinarios se encuentran contenidas en el capítulo IV de

la Ley Federal de Sanidad Fitopecuaria, cuyos artículos se encarga de aplicar el Departamento de Control de Productos Biológicos, Farmacéuticos y Alimenticios de la Dirección General de Sanidad Animal de la Secretaría de Agricultura, Ganadería, Desarrollo Rural, Pesca y Alimentación (SAGARPA).

La Ley de Sanidad Fitopecuaria de los Estados Unidos Mexicanos que rige en la actualidad fue publicada en el *Diario Oficial de la Federación* el 13 de diciembre de 1974. En dicha ley se abarca lo referente al control de productos biológicos, químicos, farmacéuticos, alimenticios y de equipo para uso en animales (título tercero, capítulo IV, así como uno transitorio). Esta ley tiene como objeto la protección y conservación de los vegetales y animales contra la acción perjudicial de las plagas y enfermedades y, en este caso en particular, el control sanitario y de calidad de los productos biológicos, químicos, farmacéuticos, alimenticios y de equipos y servicios técnicos para su uso o aplicación en animales (capítulo V del título primero). Hoy en día, el Consejo Técnico Consultivo Nacional de Sanidad Animal (CONASA) trabaja para revisar constantemente las posibles inconsistencias y la actualización de las Normas Oficiales Mexicanas sobre el tema y el uso correcto de los fármacos en veterinaria.

Margen terapéutico

Para el desarrollo y evaluación de nuevos fármacos se requiere que el medicamento inicialmente descubierto se pruebe en el laboratorio para que se compruebe su eficacia y su margen de seguridad. Una prueba útil para estos puntos consiste en comprobar la capacidad terapéutica o dosis eficaz (DE) con la gráfica de dosis letal (DL), utilizando para ello papel logarítmico (fig. 2-3).

Resulta aún más fácil el uso de programas de computación como el Origin, donde se grafica la eficacia y mortalidad en probabilidad y la dosis en $\log_{10}$. El resultado es una línea recta más fácil de interpretar. El mismo programa proporciona los datos de DE y DL con confiabilidad superior a 95%. Estos datos dan el margen terapéutico (MT) con la siguiente fórmula:

$$MT = \frac{DL\ 50\%}{DE\ 50\%}$$

Sin embargo, en la actualidad un fármaco debe tener un buen margen terapéutico, incluso en condiciones menos favorables, lo cual se logra calculando el margen terapéutico verdadero (MTV) que se obtiene como sigue:

$$MTV = \frac{DL\ 1\%}{DE\ 99\%}$$

Además de esta prueba, se realizan muchas otras en diferentes especies para cerciorarse de que los efectos terapéuticos del fármaco no están acompañados de efectos teratógenos, carcinógenos o que puedan afectar el funcionamiento del aparato digestivo, sistema circulatorio, sistema nervioso, etcétera en cada una de las especies estudiadas. También se realizan pruebas de toxicidad crónica, estudios farmacocinéticos y otros.

Finalmente, se llevan a cabo también pruebas para identificar la mejor vía de administración y la mejor manera de dosificar el medicamento estudiado, así como la velocidad de absorción (rápida o lenta), desde el músculo o desde el estómago, etcétera.

Prescripción del medicamento

Consideraciones previas

Un diagnóstico correcto de las enfermedades es la base para lograr el éxito en el tratamiento de animales enfermos. El diagnóstico se establece con base en un examen

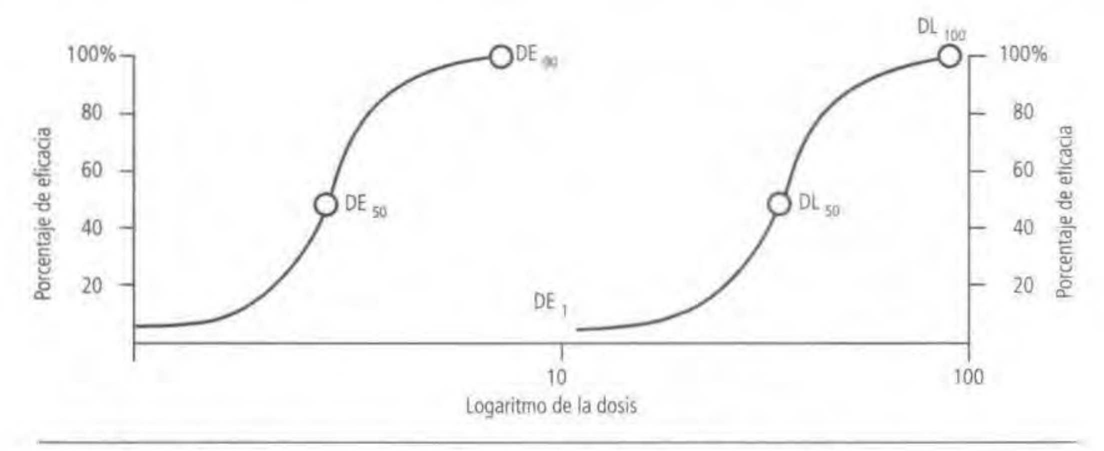


Fig. 2-3. Forma de graficar relaciones dosis-reacción. DE, dosis eficaz; DL, dosis letal.

clínico adecuado y, cuando se requiera, con el apoyo de pruebas de laboratorio.

Cuando se identifica el padecimiento del animal, es preciso indicar los medicamentos que se requieren para su curación a través de una prescripción que recibe también el nombre de receta. Para la formulación de una receta es necesario conocer los principios de la farmacología relacionados con las propiedades fisicoquímicas de las sustancias que se prescriban, el mecanismo de acción, su distribución y los procesos de biotransformación en el organismo, las vías de eliminación, los efectos tóxicos agudos o crónicos y la frecuencia de repetición de la dosis. Es necesario también conocer las presentaciones de patente por su nombre y fórmula, así como el nombre de los laboratorios fabricantes y su presentación farmacéutica. Después de ello, se atiende al pronóstico y curso de las enfermedades, la selección de la vía de administración más práctica y segura, la frecuencia de las dosis y la duración aproximada del tratamiento. Hay dos últimas cuestiones que en medicina veterinaria revisten la mayor importancia: los costos del tratamiento, lo cual permite al dueño del animal el restablecimiento de la salud a un costo razonable, y la estipulación de conveniencia para que el animal se destine o no para el consumo humano; un error en este último punto puede, obviamente, tener consecuencias desastrosas (cuadro 2-2).

Aspectos legales

La prescripción o receta constituye un documento legal ante las autoridades, en especial cuando se provocan envenenamientos. En esos casos, un funcionario competente determina la responsabilidad del veterinario o de terceros; por este motivo, sólo los médicos veterinarios titulados están autorizados para extender una prescripción.

En el encabezado del recetario deben aparecer nombre y apellidos del profesional, el nombre de la universidad donde efectuó sus estudios, el número de cédula profesional, la dirección del consultorio donde atiende, el horario de atención y el número telefónico u otros datos para su localización. También es conveniente incluir varios renglones para anotar el nombre y dirección del dueño de los animales presentados a consulta, y espacio para una breve descripción de estos últimos: especie, raza, edad, sexo, señas particulares, etcétera.

Tipos de receta

Es posible optar por las prescripciones clásicas (fig. 2-4), pero en México la receta moderna es la que se utiliza más en la actualidad (fig. 2-5). Consiste en una lista de los nombres de aquellos productos de patente que se han elegido.

Cuadro 2-2. Diez puntos que debe recordar el MVZ que elabora una prescripción

1.	¿Reviste el consumo del animal que recibe esta sustancia un peligro de cualquier índole para el ser humano? ¿Puede consumirse su carne? ¿Hay riesgos al mantenerlo como mascota? ¿Es probable que transmita su enfermedad al ser humano o a otros animales?
2.	¿Cuáles son la propiedades fisicoquímicas de las sustancias que prescribo?
3.	¿Pueden el mecanismo de acción o la distribución del fármaco en el organismo generar complicaciones posteriores?
4.	¿Es incompatible esta sustancia con otras que está recibiendo el animal?
5.	¿Cuál es la vía de administración más rápida y segura?
6.	¿Son potencialmente dañinos los efectos a largo plazo?
7.	¿Qué laboratorio elijo, cuál presentación, qué costo tiene el fármaco?
8.	¿Está bien informado mi cliente acerca de la enfermedad que padece el animal que se trata? ¿Podría culparme, incluso injustamente, de no haber tomado las medidas necesarias? ¿Estoy seguro de que anoté claramente especificaciones del tratamiento, dosis, vía de administración, duración del tratamiento, posibles efectos secundarios, etcétera?
9.	¿Resulta más humanitario, para bien del animal, sugerir la aplicación de la eutanasia?
10.	¿Cabe la posibilidad de que esté siendo sorprendido en mi buena fe? ¿Podrían destinarse esos medicamentos para uso en seres humanos o para otra finalidad poco ética?

RECETARIO

MVZ ____
Nombre Apellido paterno Apellido materno

Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, UNAM

Registro Profesional núm: ______________

Dirección: ______________________________ Tel: ______________
Días y horarios: ______________________________________

Nombre del dueño: ______________________________________
Dirección: ______________________________________
Nombre del animal: ______________________________________
Especie: ______________ Raza: ______________ Edad: ______________
Sexo: ______________ Señas particulares: ______________________

PARTES DE LAS QUE CONSTA UNA RECETA:

1. **Superinscripción**
   Rx o Rpe (*recipe*) significa "tómese o adminístrese en la lista....."

2. **Inscripción**
   Lista de los ingredientes de la fórmula:

   Ejemplo:

Sulfato de atropina	0.045 g
Extracto de frambuesa	1.5 g
Agua destilada	1 000 ml

3. **Suscripción**
   Son instrucciones al farmaceuta para medir, preparar y anotar en el marbete el tipo de medicamento. Se emplean algunas abreviaturas como M (mézclese) y S (señálese o rotúlese): "GOTAS"

4. **Asignatura o instrucciones**
   Se anota en el marbete cómo y cuándo tomar el medicamento. "Dar XX gotas cada 12 h en agua durante tres días."

5. **Fecha**

6. **Firma**
   Para recetas de preparaciones comerciales o de patente, en la inscripción se anota nombre del producto, presentación y laboratorio que lo fabrica.

RECETA PARA PREPARACIONES O INSTRUCCIONES

Adminístrese por vía intramuscular (IM), la cantidad de 1 ml a cada uno de los lechones de la camada a los cinco días de nacidos y repítase una sola vez más el mismo tratamiento a los 15 días.

FECHA ______________ FIRMA ______________

Fig. 2-4. Estructura de la prescripción clásica.

MVZ David López Márquez　　Ced. Prof. 00000
Día-mes-año

Paciente: Golden Retriever de 6 años, macho
Sexo y edad: macho, 6 años
Peso: 30 kg

ID: Bronconeumonía
Rx:

1 Fco. Cefradex Tabletas
(Cefradina-ácido clavulánico)
Dar después del alimento tres tabletas, dos veces al día, durante una semana.
(20 mg/kg/12 h/5-7 días (1 tableta/10 kg de peso)

Firma
MVZ

Av. La Presa 48 • C.P. 00000 Coyoacán • México, D.F. • Tel. consultorio: 00 00 00 00
Urgencias: 00 00 00 00, clave: 00 00

Fig. 2-5. Ejemplo de prescripción moderna.

La receta inicia con las iniciales R.p.e. o con el símbolo R_x, fórmulas ambas que sobreviven desde los viejos días de la farmacopea tradicional y significan: "tome de la siguiente lista...". En las recetas clásicas es preciso indicar con mucha claridad los nombres químicos de las sustancias, sin emplear abreviaturas ni símbolos químicos. Es menester especificar las cantidades de cada fármaco utilizando el sistema métrico decimal, de uso en todos los países de habla hispana. En este tipo de receta es común el afán por emplear algunas abreviaturas latinas que es necesario conocer.

En las recetas de tipo moderno se escriben los nombres de los productos farmacéuticos con marca registrada o de patente, la presentación farmacéutica apropiada que se elige para cada caso y el nombre del fabricante. Se debe procurar iniciar el listado de los fármacos en orden de importancia para facilitar la puesta en práctica de la prescripción. En ambos tipos de receta debe anotarse la fecha en que se le extiende y la firma oficial que aparece en el título profesional, para evitar suplantaciones o cualquier acción dolosa. En todos los casos se deben incluir las indicaciones para la administración de los medicamentos, la frecuencia de la dosificación y la duración del tratamiento, todas ellas a manera de instrucciones legibles que deben ser claras, sencillas y categóricas (fig. 2-4).

Al prescribir productos de uso en seres humanos (especialmente los que están sometidos a control oficial para la prevención de la farmacodependencia), se debe indicar si debe repetirse la dosis mencionada en la receta. De esta manera se evitan reclamaciones legales y usos indebidos de la prescripción (para recetar productos derivados de drogas heroicas, el veterinario debe registrar su título ante la Secretaría de Salud y solicitar el recetario especial y con hojas foliadas, que permiten demostrar el uso correcto del recetario).

Los instructivos que acompañan a los productos de patente no siempre son claros ni se adaptan en todos los casos a las necesidades específicas del animal en tratamiento, por lo que el veterinario debe indicar, en consecuencia, la mejor forma de tratamiento en cada caso, sin apartarse notablemente de las indicaciones de empleo recomendadas por el fabricante.

Incompatibilidad en la prescripción

Las incompatibilidades se producen por descuido e ignorancia de quien prescribe los fármacos. La incompatibilidad puede ser de origen terapéutico, químico o farmacéutico.

Origen terapéutico: se debe a la inclusión de fármacos que tienen acción antagónica. Por ejemplo, la fisostigmina produce constricción de las pupilas, y la atropina genera dilatación de éstas.

Origen químico: se debe a la interacción de compuestos diferentes que se combinen en la prescripción, sean de naturaleza tóxica o inerte. Por ejemplo, las tetraciclinas prescritas para uso simultáneo con cloranfenicol.

Origen farmacéutico: puede suceder por la falta de miscibilidad (aceite en agua); tal es el caso por ejemplo de los alcaloides y los salicilatos, que se deben administrar solos.



3 Farmacognosia

Este capítulo comprende:

- **Definición de farmacognosia**
- **Origen de los fármacos**
  - Carbohidratos y compuestos relacionados
  - Glucósidos
  - Taninos
  - Lípidos
  - Ácidos volátiles, aceites etéreos o aceites esenciales
  - Resinas y sus combinaciones
- **Esteroides**
  - Esteroles
  - Ácidos biliares
  - Glucósidos cardiacos
  - Hormonas esteroideas
- **Alcaloides**
  - Piperidínicos-piridínicos
  - Solanáceos
  - Quinolínicos
  - Isoquinolínicos
  - Indol
  - Imidazolínicos
  - Esteroideos
  - Lupinanos
  - Aminados
- **Hormonas peptídicas**
- **Enzimas y otras proteínas**
- **Vitaminas**
- **Antibióticos**
- **Biotecnología**
  - Definición
  - Antecedentes
  - Técnicas esenciales de la ingeniería genética
  - Producción de fármacos mediante biotecnología
  - Hormona del crecimiento (somatotropina)

Definición de farmacognosia

La rama de la farmacología que se ocupa del apasionante campo del origen de los fármacos recibe el nombre la *farmacognosia*. Por ejemplo, el conocimiento del origen de la atropina aparentemente no reviste interés alguno para el clínico, y a primera vista podría juzgarse que el conocimiento de su farmacognosia es superfluo; en realidad, resulta imprescindible saber con exactitud qué se está administrando.

La farmacognosia es uno de los elementos esenciales de los conocimientos que todo clínico debe poseer:

1. Saber qué prescribe: *farmacognosia*.
2. Qué cantidad ha de administrar y la vía: *posología*.
3. Efectos que provocará en el organismo: *farmacodinámica*.
4. Cómo se absorbe, distribuye, biotransforma y excreta el fármaco: *farmacocinética*.
5. Los posibles efectos colaterales de la medicación *(toxicología)*.
6. Las diversas estrategias de curación: *clínica* propiamente dicha.

Los vastos dominios de la farmacognosia (del griego *pharmakon*, medicamento, y *gnosis*, conocimiento) conforman cuatro grandes orígenes de los remedios que el ser humano emplea en la actualidad: el reino vegetal, el animal, el mineral y el "reino de lo sintético", del cual se obtienen muchas sustancias con propiedades curativas.

Origen de los fármacos

Es de gran interés considerar el origen de algunos fármacos. Este análisis permitirá el mejor empleo de las diferentes sustancias utilizadas en farmacología veterinaria, así como la comprensión cabal de diversos fenómenos esenciales. Enseguida se analizará el origen de medicamentos del grupo de los carbohidratos y relacionados: glucósidos, taninos, lípidos, ácidos volátiles, aceites etéreos o aceites esenciales, resinas y sus combinaciones, esteroides, alcaloides, hormonas peptídicas, enzimas y otras proteínas, vitaminas y antibióticos.

Carbohidratos y compuestos relacionados

Entre los azúcares que se consideran fármacos se puede mencionar la sacarosa, que se utiliza en la elaboración de jarabes y para la corrección del sabor poco agradable de ciertos medicamentos. La sacarosa se obtiene de muchas plantas, entre las que destacan *Saccharum officinarum* y *Beta vulgaris*, nombres científicos con los que se designan a dos de los cultivos modernos de más importancia comercial: la caña de azúcar y la remolacha (o betabel en México). La configuración química de la sacarosa es $C_{12}H_{22}O_{11}$. Constituye el principal azúcar en la savia de muchas plantas y está presente en la miel de abeja junto con fructosa y glucosa. La sacarosa se derrite a 186°C y forma caramelo. La dextrosa (d-glucosa) se obtiene del almidón mediante hidrólisis y se utiliza como alimento por vía oral o parenteral. Con este elemento se elabora el gluconato de calcio, útil en hipocalcemias, el gluconato ferroso, aplicado a lechones para la prevención de la anemia, etc. Otros azúcares son fructosa (abundante en la mayor parte de las frutas) y lactosa, presente en la leche de seres humanos, bovinos, caprinos y demás mamíferos.

Entre los fármacos que contienen azúcares (o que derivan de azúcares) destaca el alcohol etílico, que se obtiene mediante fermentación y del cual existen testimonios que permiten establecer que su empleo se remonta a los albores de la humanidad. El manitol se utiliza como diurético osmótico por su comportamiento inerte en el organismo y se obtiene de *Fraxinus ornus*; otro carbohidrato es el almidón en diversas presentaciones, que puede incluir el estado pregelatinizado, hidroxietilado, etc. El almidón resulta útil para elaborar cápsulas y tabletas con capa entérica. El almidón hidroxietilado se utiliza al 6% como expansor plasmático en cuadros de hipovolemia. La insulina, polímero d-desfructoferanosa, es útil en bacteriología como agente identificador en medios de cultivo. El dextrán (poliglucano con enlace α1,6) sirve de base para el hierro-dextrán, que se utiliza para evitar la anemia ferropriva en lechones. Varias formas de celulosa sirven para elaborar presentaciones especiales de fármacos (cuadro 3-1).

Finalmente, otros agentes que se clasifican como sacáridos incluyen gomas y mucílagos, que son polisacáridos utilizados como vehículos de muchos medicamentos. Entre las fuentes más comunes de gomas y mucílagos se cuentan tragacanto *(Astragalus)*, acacia *(Acacia senegal)*, conocida como goma arábiga, goma india *(Anogeissus lactifolia)* y las gomas de la familia de las esterculiáceas.

El agar y sustancias similares se obtienen de algas principalmente. La pectina proviene de la manzana o de frutos cítricos, al igual que muchos otros carbohidratos que se utilizan en farmacología.

Glucósidos

Los glucósidos son sustancias que al hidrolizarse producen un azúcar y otra sustancia no glúcida. El componente azúcar recibe el nombre de glicona y el no glúcido se llama aglicona. Muchos glucósidos se obtienen de la llamada "cáscara sagrada" *(Rhamnus purshianas)* y se

Cuadro 3-1. Algunos usos farmacológicos de los derivados de la celulosa

Derivado de la celulosa	Uso
Metilcelulosa	Catártico
Etilcelulosa	Cohesivo en tabletas
Hidroxipropilcelulosa	Agente suspensor que aumenta la viscosidad
Goma de algodón	Componente del colodión (protector tópico)
Celulosa oxidada	Hemostático en compresas
Celulosa de acetato-patalato	Capa entérica de tabletas
Carboximetilcelulosa sódica	Catártico

emplean como catárticos. El áloe o sábila *(Aloe vera)*, al igual que sus extractos glucosídicos, se ha empleado como paliativo en quemaduras, laceraciones y otras lesiones dermatológicas. El ruibarbo *(Rheum palmatum* o *R. officinale)* se ha utilizado también como catártico, en tanto que de los glucósidos de *Coccus cacti* se obtienen colorantes. Los llamados glucósidos-saponinas se extraen de gran número de plantas, entre las que destacan las de las familias de las liliáceas, amarilidáceas y dioscoreáceas. Los glucósidos-saponinas se emplean como antiinflamatorios tópicos, como vehículos para la administración de otros fármacos, como saborizantes, como ingredientes para la síntesis de esteroides y para varios usos más. Se les emplea incluso como medicamentos de acción todavía no bien esclarecida, como en el caso de los glucósidos-saponinas presentes en la planta china ginseng *(Panax quinquefolium)*.

Los glucósidos incluyen también la amigdalina y el mandelo nitrilo, utilizados como agentes quimioterapéuticos anticancerosos. Los glucósidos cianóforos (como los contenidos en las cerezas) se utilizan como antitusígenos, en tanto que los glucósidos contenidos en la mostaza *(Brassica juncea)* encuentran amplia aceptación como eméticos o irritantes cutáneos.

Los glucósidos-flavonoles tienen como mejor ejemplo a la vainilla, utilizada como saborizante y a la salicina, extraída de *Salix purpurea*, la cual por su semejanza con la aspirina se ha usado como medicamento antirreumático.

De los glucósidos-lactonas destaca la coumarina, extraída de varias plantas entre las que se cuenta *Mellilotus officinalis*. De ella se obtiene el anticoagulante dicumarol.

Otros glucósidos útiles son la picrotoxina (analéptico), obtenida de *Anamirta cocculus*, y las cantáridas, obtenidas de los insectos *Cantharis vesicatorio* secos. Estas sustancias sirven como rubefacientes e irritantes locales, y aunque son peligrosas se han utilizado localmente para las verrugas en el ganado.

Taninos

Estos compuestos se encuentran en la mayor parte de los vegetales, y se dice que por su poder antiséptico los protegen de los insectos. Su principal empleo en medicina se debe a sus propiedades astringentes, tanto para las vías gastrointestinales como para la piel. Entre las plantas que se destacan por su contenido de taninos se encuentran *Krameria trianda, Castanea dentata, Pterocerpus marsupium, Rosa gallica*, etcétera.

Lípidos

Este grupo incluye aceites, grasas y ceras. Desde el punto de vista químico, son ésteres de ácidos grasos con alcoholes. En aceites y grasas, el alcohol es el glicerol. En ceras, los alcoholes son de alto peso molecular. Los ejemplos de usos farmacológicos de este grupo son variados. El aceite de ricino *(Ricinus communis)* se utiliza como catártico y en la elaboración de jabones. El aceite de oliva *(Olea europea)* se emplea como retardador del fraguado de cementos dentales, en jabones, linimentos, en empastes, etcétera; es además emoliente y laxante suave. El aceite de cacahuate *(Arachis hypogaea)* se usa como solvente para inyecciones intramusculares. De la soya *(Glycine soja)* se obtienen diversos aceites, como el estigmasterol, precursor de hormonas esteroideas. De la gran cantidad de aceites se mencionan algunos en el cuadro 3-2.

Una grasa de uso común es el aceite de cacao, útil como vehículo de jarabes. La grasa de cerdo y la lanolina del borrego son emolientes y se han utilizado como bases para ungüentos. Los aceites oleico y linoleico son, aparte de complementos dietéticos, útiles para emulsificar preparaciones farmacéuticas. El ácido undecilénico se usa como fungistático.

De las ceras, el espermaceti es obtenido de la grasa o "esperma" de ballena. Se empleaba como emoliente

Cuadro 3-2. Algunos aceites de uso farmacológico

Aceite	Origen	Usos
Almendras dulces	*Prunus amygdalus*	Emoliente y en cosméticos
Durazno	*Prunus armeniaca*	Vehículo farmacéutico
Coco	*Cocos nucifera*	Cosméticos, jabones y bases para ungüentos
Chaulmugra	Especies de *Hydnocarpos*	Agente tóxico contra *Fencobacterium leprae* y *Mycobacterium tuberculosis*

en cosméticos, pero en virtud de la veda para la pesca de estos cetáceos, en la actualidad ha sido sustituido por compuestos sintéticos. La cera de las abejas tiene usos similares.

Las prostaglandinas (PG) producidas de manera sintética o semisintética también se consideran grasas; el coral blando *(Plexaura homomalla)* puede proporcionar la materia prima para la síntesis de diversas prostaglandinas, de las cuales la de uso más frecuente en veterinaria es la PG $F_2\alpha$ para sincronización del estro y otros procedimientos que requieran regresión del cuerpo amarillo (cuerpo lúteo).

Ácidos volátiles, aceites etéreos o aceites esenciales

Estos nombres se derivan de su característica de evaporarse a temperatura ambiente cuando entran en contacto con el aire; casi todos se conocen químicamente como monoterpenos, la mayoría son antisépticos y retardan la putrefacción de frutas y legumbres. Este grupo comprende gran cantidad de sustancias, de las cuales se proporciona una lista de ejemplos en el cuadro 3-3.

Resinas y sus combinaciones

Las resinas son compuestos amorfos y transparentes que se fluidifican con el calor. Desde el punto de vista químico, son combinaciones de ácidos resinosos con alcoholes resinosos, resinoetanoles, ésteres y resinas. Son insolubles en agua. En el cuadro 3-4 se enumeran los nombres de algunas resinas y sus usos.

Esteroides

Los esteroides son compuestos de gran utilidad que se usan en terapia de la reproducción, y en ocasiones

Cuadro 3-3. Algunos aceites volátiles y sus usos

Origen del aceite volátil	Uso
Pimienta negra *(Piper nigrum)*	Estimulante general e irritante
Trementina *(Pinus palustris)*	Irritante local, antiséptico; utilizada para dispersar insecticidas y disolver ceras
Menta *(Mentha piperita)*	Carminativo, saborizante; estimulante y antiirritante
Mentol (alcohol obtenido de varias mentas)	Antiprurítico, antiirritante; estimulante; depresor del miocardio
Pino *(Pinus palustris)*	Desinfectante, desodorante; se usa como vehículo de insecticidas piretrinas. De él se extraen también aceites para cosméticos
Canela *(Cinnamomum loureini, C. casia)*	Carminativo, antiséptico y aromatizante
Naranja *(Citrus cinencis, C. aurantivan)*	Carminativo, saborizante
Alcanfor *(Cinnamomun camphora)*	Antiprurítico tópico, antiséptico (1 a 3%)
Creosota (de madera)	Desinfectante; expectorante cuando se usa en forma de carbonato
Alquitrán de enebro *(Juniperus oxycedros)*	Localmente, contra eccemas (1 a 5%); antiparasitario externo

Cuadro 3-4. Algunas resinas y sus usos

Origen de la resina	Uso
Podophyllum peltatum	Purgante; cáustico en papilomas
Resina de *Pinus palustris*	Vehículo endurecedor de ungüentos y plastas
Trementina de *Pinus palustris*	Antiirritante
Aspidio de *Drypteris filix-max*	La oleorresina tiene propiedades tenífugas
Resina de pino blanco *(Pinus strobus)*	Expectorante
Mirra *(Commiphora molmol)*	Protector de superficies cutáneas y astringente bucal
Bálsamo de Tolú *(Myroxylon balsamus)*	Saborizante y expectorante usado en perfumería y gomas de mascar

en anestesia, por ejemplo el altesín. Son derivados del ciclopentano-perhidrofenantreno. Constituyen un grupo amplio que se puede subdividir en esteroles, ácidos biliares, glucósidos cardiacos y hormonas esteroideas.

Esteroles

Son sustancias como el colesterol, que está presente de manera abundante en los tejidos animales y en algunos hongos, algas, actinomicetos, bacterias y plantas superiores. Ciertos citosteroles y otros análogos se obtienen para evitar la absorción del colesterol y la arteriosclerosis en seres humanos, además de que otros esteroles son precursores de la vitamina D.

Ácidos biliares

Los principales ácidos biliares son los ácidos cólico y quenodesoxicólico. Para favorecer la emulsificación de grasas en el duodeno, se utiliza el extracto de bilis de buey, que contiene 45% de ácido cólico.

Glucósidos cardiacos

Se caracterizan por su poderoso efecto sobre el miocardio, y por ello los fármacos de este grupo se administran en el tratamiento de diversos estados de insuficiencia cardiaca, así como para provocar la estimulación del músculo cardiaco.

Aún no se conoce en detalle el mecanismo de acción de los glucósidos cardiacos. Se supone que los receptores están ligados a las ATPasas de Na^+ y K^+ y que causan decremento de la polarización del miocardio al provocar la entrada de Na^+ en la célula; esta acción produce un flujo de Ca^{2+} que facilita la acción del músculo cardiaco. Debido a este efecto de los glucósidos cardiacos, los pacientes con hipopotasemia son sensibles a la intoxicación con ellos. Esto impide el uso de dichas sustancias de manera conjunta con diuréticos que promuevan la excreción de K^+, como ocurre en el caso de las tiacidas, o también durante la terapéutica con glucocorticoides de acción mineralocorticoide. Debido al aumento del ingreso de Ca^{2+} al miocardio, es necesario controlar también la ingestión de fármacos o alimentos ricos en Ca^{2+} (como la leche), o la ingestión de sueros con este elemento. Los digitálicos de varias plantas, como *Digitalis purpurea, Digitalis lanata* y otras especies, son la fuente principal de estas sustancias. Entre los glucósidos de importancia se encuentran:

- *Digitoxina*
- *Derivados de la digitoxigenina:*
  Lanatósido A
  Acetildigitoxina
  Glucodigifucosida
  Otros
- *Derivados de la gitoxigenina:*
  Lanatósido B
  Glucogitacosida
  Digitalinum verum
- *Derivados de gitaloxigenina:*
  Lanatósido E
  Glucolanadoxina
- *Derivados de digoxigenina:*
  Lanatósido C
  Desacetil-lanatosida C
  Digoxina
  Acetildigoxina
  Glucodigoxigenina
  Bisdigitoxosida
- *Derivado de la diginatigenina:*
  Lanatósido D

Hormonas esteroideas

Son básicamente las hormonas corticosuprarrenales y las sexuales. Originalmente se utilizaron extractos glandu-

lares, pero esto constituyó un gran problema. En 1934, al iniciarse la búsqueda de técnicas para la obtención de hormonas, se requerían más de 300 kg de ovario de hembras de cerdo para obtener apenas 10 mg de progesterona pura. Después de vencer grandes dificultades, la comunidad médica puede disponer en la actualidad de esteroides sintetizados a partir de precursores como el estigmasterol de la soya, la hecogenina de algunas variedades de henequén, o la diosgenina de diversas especies de *Dioscorea.* En nuestros días se utilizan algunas especies de *Streptomyces* para la síntesis de glucocorticoides. Las estructuras de glucocorticoides y esteroides sexuales se ilustran más adelante.

Alcaloides

Este grupo no resulta homogéneo desde el punto de vista químico, bioquímico o fisiológico, debido a que sus componentes son sustancias orgánicas nitrogenadas y la mayoría son de reacción básica y principalmente de origen vegetal. Por lo común su efecto farmacológico es intenso, y casi siempre se les clasifica conforme a la naturaleza de su grupo básico. A continuación se enumeran los principales grupos.

Piperidínicos-piridínicos

Son ejemplos de alcaloides de este grupo la nicotina, extraída del tabaco; la arecolina, que se extrae de la areca o nuez de betel *(Areca catecu)* y se emplea contra cestodos; y la lobelina, extraída de *Lobelia inflata,* que se utiliza como estimulante respiratorio y cuyos efectos son similares a los de la nicotina.

Solanáceos

Dos ejemplos de esta categoría son la escopolamina y la atropina, anticolinérgicos de amplio uso clínico, obtenidos de *Atropa belladona* o *A. acuminata.* En este grupo se puede incluir la cocaína, que se extrae de las hojas de *Erytroxylon cocca* y *E. truxillense;* es un estimulante del SNC y su molécula es la progenitora farmacológica de anestésicos locales como la procaína.

Quinolínicos

Éstos son los derivados de la chinchona, extracto de la corteza de *Cinchona succirubra,* árbol del Perú que tras su descubrimiento fue llevado a Europa por los jesuitas; Linneo le puso ese nombre en honor a la virreina de Perú, la condesa de Chinchón. De la chinchona se obtienen el sulfato y gluconato de quinidina, utilizados como depresores del miocardio en caso de arritmias. También se obtiene sulfato de quinina, uno de los agentes más útiles para el tratamiento del paludismo. Se han utilizado asimismo derivados sintéticos de este compuesto, como la *cloroquina.*

Isoquinolínicos

Existe un gran número de plantas que contienen estos alcaloides. La mayor parte de los alcaloides del opio pertenecen a este grupo, aunque no son los más importantes. Otros compuestos incluyen los alcaloides de la ipecacuana, del curare, etcétera.

Indol

Destacan en este grupo la estricnina (extraída de *Nux vomica*) y la fisostigmina (de *Physostigma venenosum*). La primera posee propiedades estimulantes para el sistema nervioso central a dosis bajas, y la segunda es un inhibidor reversible de la colinesterasa. El empleo de la fisostigmina incluye el tratamiento del glaucoma, la miastenia grave, y ciertos problemas digestivos relacionados con atonías.

En este grupo se encuentra asimismo la reserpina, alcaloide de *Rauwolfia serpentina* que se utiliza como hipotensor. También del mismo género *Rauwolfia* se obtiene la resinamina, útil como hipotensor y sedante; la deserpidina es un tranquilizante hipotensor, y su análogo semisintético, la sicosingopidina, tiene iguales propiedades y efectos colaterales.

Los alcaloides del cataranto *(Catharathus roseus)* son de especial interés en este grupo; de ellos se obtienen el sulfato de vinblastina y el sulfato de vincristina, sustancias de gran utilidad en la quimioterapia del cáncer y otras neoplasias.

También en este grupo se clasifica a los alcaloides de la ergotina *(Claviceps purpurea),* como el maleato de ergonovina o ergometrina, de propiedades oxitócicas, relativamente útil en el tratamiento de las retenciones placentarias o como agente profiláctico, a dosis de 1 a 3 mg/kg tres veces/día. Su análogo semisintético, el maleato de metilergonovina, tiene efectos ecbólicos, que a la misma dosis son más consistentes que duraderos para la terapéutica de la migraña. En seres humanos se emplean otros derivados de la ergotina como tartrato de ergotamina, mesilato de hidroergotamina y maleato de metisergida.

Algunos compuestos psicoactivos son sintetizados a partir de dichos alcaloides de la ergotina. Tal es el caso del ácido lisérgico (LSD) y el ololiuqui; este último aún se utiliza como alucinógeno en México.

Imidazolínicos

Entre ellos se cuenta la pilocarpina *(Pilocarpus jaborandi, P. microphyllus* y *P. pinatifolius)*, utilizada como colinérgico y principalmente en ojos para el tratamiento del glaucoma.

Esteroideos

Estos esteroides comprenden los obtenidos del eléboro *(Veratrum viride)*, que se emplean como insecticidas. El acónito *(Aconitum napellus)* se utiliza como analgésico local en linimentos, además de ser estimulante cardiaco.

Lupinanos

El más representativo de éstos es el sulfonato de esparteína, empleado como oxitócico por vía IM a dosis de 1 mg/kg de peso.

Aminados

Éstos constituyen un gran subgrupo, en el que destacan alcaloides como la mezcalina del peyote *(Lophophora williamsii)*, la efedrina de *Ephedra distachya* (que es un simpatomimético) y la colquicina *(Colchicum autumnale)*, utilizada para la investigación y el tratamiento de la gota. Dentro de este grupo destacan las xantinas, como cafeína *(Coffea arabica* y *C. liberica)*; teofilina, extraída de varios tés *(Fam. Theaceae)*; y teobromina *(Theobroma cacao)*. Las dos últimas son inhibidores de la fosfodiesterasa con efectos estimulantes en el SNC; se les considera sustancias diuréticas, en especial a la teobromina.

Hormonas peptídicas

Este grupo comprende gran número de fármacos de origen animal y algunos sintéticos, como el caso de la adrenalina y la noradrenalina. La tiroxina se obtiene de glándulas tiroides de cerdos, al igual que la tiroglobulina; ambas se emplean para el tratamiento del cretinismo y el mixedema hipotiroideo.

Del lóbulo posterior de la hipófisis o neurohipófisis se obtienen extractos que poseen efectos ecbólicos en función de la oxitocina presente, pero ya existe la oxitocina sintética, mucho más utilizada porque con ella se evitan los efectos secundarios de otras hormonas presentes en el extracto hipofisario y porque es económica.

Del lóbulo anterior de la hipófisis, o adenohipófisis, se han extraído hormonas de importancia clínica como la hormona adrenocorticotrópica (*adrenocorticotropic hormone*, ACTH), usada en el tratamiento del síndrome de Addison secundario, y la hormona del crecimiento (*growth hormone*, GH) o somatotropina, que fue sintetizada por medio de ingeniería genética a partir de bacterias modificadas, un logro por el que se otorgó el premio Nobel de 1982 a varios investigadores.

Dos ejemplos típicos de hormonas peptídicas son la gonadotropina sérica de yegua preñada (*pregnant mare serum gonadotropin*, PMSG) y la gonadotropina coriónica humana (*human chorionic gonadotropin*, HCG), que se encuentra presente en la orina de las mujeres embarazadas o menopáusicas. La gonadotropina sérica de yegua preñada posee actividad foliculostimulante más pronunciada, mientras que la gonadotropina coriónica humana tiene efectos luteinizantes más marcados.

El mismo procedimiento de ingeniería genética en bacterias se está perfeccionado constantemente para la síntesis de insulina, de hormona foliculostimulante (*follicle-stimulating hormone*, FSH), de hormona luteinizante (LH), de eritropoyetina humana y, en un futuro no lejano, de muchos péptidos inmunoactivos como linfocinas, interferón y otros.

Enzimas y otras proteínas

Las enzimas se definen como compuestos orgánicos catalíticos que se pueden usar en la medicina en diversos procesos, por ej., la diastasa, obtenida del hongo *Aspergillus oryzae*, y la amilasa, que se extrae de *Bacillus subtilis*. La diastasa y la amilasa se han utilizado en la investigación y el control de las inflamaciones agudas ya que hidrolizan polisacáridos.

La pepsina es una enzima proteolítica obtenida del estómago de los cerdos que se emplea para ayudar a la digestión en algunos casos de colitis o dispepsia.

La pancreatina tiene amilasas, lipasas y proteasas, es menos específica y se obtiene de páncreas de cerdo; se utiliza como un coadyuvante para la digestión.

La renina proviene del estómago de becerros y se utiliza para cuajar la leche durante la elaboración de quesos. La papaína se extrae de la papaya *(Carica papaya)* y se ha utilizado, al igual que la pepsina, para facilitar la digestión proteínica; ambas son eficaces, junto con antibióticos, en el tratamiento de abscesos inaccesibles a la cirugía. Un ejemplo similar es la bromeleína de la piña *(Ananas sativa)*, aunque se ha discutido mucho si tiene efecto cuando se administra por vía oral.

La tripsina y la quimotripsina se extraen del páncreas bovino y tienen usos proteolíticos similares a los de las enzimas anteriores. Otras enzimas útiles en los abscesos y depósitos fibrinoides son la estreptocinasa y la estreptodornasa, que se obtienen de cultivos de estreptococos.

Otra proteína de utilidad práctica es la grenetina, obtenida de la hidrólisis de la colágena de bovino a partir de tendones, piel y tejido conectivo y que es muy útil en la elaboración de cápsulas y esponjas homeostáticas de gelatina. Las suturas absorbibles tipo catgut (*del inglés* "tripa de gato") se obtienen a través de variados procesamientos de intestino de rumiantes.

La heparina, así denominada por su gran abundancia en el hígado, fue descubierta en 1916 por un estudiante llamado McLean. Constituye otro ejemplo de proteína que tiene utilidad en farmacología. La levopoda no es una proteína, sino un aminoácido extraído de la leguminosa *Vicia faba* y constituye el medicamento de elección en la terapéutica de la enfermedad de Parkinson.

Ya se mencionaron algunas proteínas obtenidas por biotecnología que en un futuro cercano servirán para múltiples fines terapéuticos; por ejemplo, no es aventurada la idea de encontrar péptidos que puedan fomentar la proliferación de capilares o regular la migración de macrófagos.

Vitaminas

Las vitaminas son compuestos orgánicos imprescindibles para el crecimiento y mantenimiento del organismo que actúan como reguladores metabólicos. A continuación se mencionan algunos ejemplos de fuentes de vitaminas: aceite de hígado de bacalao *(Gadus morrhua)*, que contiene vitaminas A, D y los ácidos grasos oleico, linoleico y otros. El aceite de hígado de hipogloso (especies de *Hipoglosus*) es de constitución similar a la del aceite de bacalao. La levadura es rica en vitamina B, al igual que la cascarilla de arroz. Sin embargo, en la actualidad se ha logrado sintetizar la mayor parte de las vitaminas.

Antibióticos

Este grupo incluye un número impresionante de compuestos que se detallan en el capítulo correspondiente. Los antibióticos se producen en la actualidad a gran escala, siguiendo para ello una secuencia, como la que se ilustra en la figura 3-1 en el caso de la penicilina.

El aumento paulatino de la cantidad de nutrientes permite un crecimiento más rápido de los organismos productores de antibióticos y reduce las posibilidades de contaminación en los tanques de producción, que pueden tener capacidad incluso de más de 350 000 L. Como es obvio, el estudio del origen de los medicamentos y las variadas formas de extracción es tan amplio, que dicha disciplina en realidad es una ciencia que debe comentarse aparte. A la farmacocinética están ligadas disciplinas como microbiología, botánica, química, fisiología, etcétera, con un crecimiento tan veloz que resulta extremadamente difícil mantenerse actualizado en cuanto a sus constantes progresos.

Las técnicas de ingeniería genética se consideran la revolución científica más grande del siglo XX, sobre todo en el área veterinaria. Así, se encuentran hoy en día en el mercado vacunas generadas con estos recursos tecnológicos, así como anticuerpos monoclonales y varias hormonas, como insulina, eritropoyetina y somatotropina.

A continuación se describen de manera más detallada los conceptos y alcances de la biotecnología y la producción de algunos fármacos como resultado de ella.

Biotecnología

Definición

La *biotecnología* se define como el uso del metabolismo de microorganismos y de células vegetales y animales para la creación y transformación de sustancias que pueden ser producidas a escala industrial.

Dos de los productos mejor conocidos, resultado de la biotecnología, son el vino y la cerveza. En ellos, la fermentación producida por los microorganismos convierte la uva y la malta en alcohol. Otros productos resultado de fermentaciones son antibióticos como la penicilina, vitaminas C y B_{12} sintéticas, levaduras y ácido cítrico.

A través de técnicas de ingeniería genética, las características deseadas pueden ser introducidas al microorganismo, generando cambios adecuados en su información genética o genotipo, por lo que la ingeniería genética está enfocada hacia la manipulación de organismos para producir vacunas, hormonas, aminoácidos, reactivos para ensayos enzimáticos y antibióticos. Estos recursos tecnológicos tendrán un gran efecto al mejorar la producción ganadera mediante:



Fig. 3-1. Secuencia de producción de los antibióticos.

- La reducción de pérdidas animales por medio de la prevención de enfermedades infecciosas, utilizando vacunas y antitoxinas que resulten de la ingeniería genética.
- El incremento de la producción de carne y leche por medio de promotores del crecimiento.
- El mejoramiento del valor nutricional de la alimentación animal.

Antecedentes

La biotecnología evolucionó a partir de la manipulación de genes y células usando cinco técnicas creadas hace pocos años:

1. *Aislamiento de genes:* mediante el conocimiento del código genético y las características estructurales del ácido desoxirribonucleico (DNA), ha sido posible identificar y purificar fragmentos de DNA que contienen genes de interés.
2. *Recombinación de DNA:* se han creado técnicas mediante las cuales se puede aislar un gen de un organismo y colocarlo dentro del DNA de otro.
3. Transferencia de genes.
4. Cultivos celulares.
5. *Fusión celular:* hay una clase de leucocitos sanguíneos que normalmente mueren con rapidez *in vitro* y producen anticuerpos; por otro lado existen determinadas células cancerosas (mieloma) que son inmortales y que se dividen de manera continua mientras se les alimente con regularidad. Así, a través de la fusión de las células productoras de anticuerpos con células cancerosas se producen los "hibridomas", los cuales no mueren *in vitro* y también son capaces de generar anticuerpos monoclonales.

Técnicas esenciales de la ingeniería genética

Técnicas de recombinación

Las técnicas de recombinación del DNA constituyen la esencia de la ingeniería genética y sirven para integrar ideas y técnicas de ciencias como bioquímica, biología celular, genética, química orgánica, inmunología, medicina y farmacología, entre otras. Estas técnicas incluyen la reestructuración y edición de información genética y la construcción de microorganismos con nueva información. Permiten el aislamiento de genes de cualquier fuente (virus, bacterias, hongos, plantas o animales), así como la multiplicación de dicha información en cantidades ilimitadas.

Las técnicas de recombinación comprenden la unión de la secuencia del DNA de diversas fuentes, usualmente genes de dos organismos diferentes. Las características genéticas deseables de un individuo, por ejemplo una bacteria, pueden ser transferidas a otro organismo para crear células con nuevas propiedades que permitan producir compuestos distintos, como proteínas vitales y enzimas propias.

La ingeniería genética es la culminación de la expresión de tres principales líneas de investigación:

1. Reconocimiento y aislamiento del DNA extracromosómico
2. Manipulación del DNA con enzimas que lo fragmentan y unión de fragmentos en patrones nuevos
3. Reinserción en células vivas del DNA manipulado, para que lleguen a ser parte de la información que heredarán a otras células

Aislamiento del ácido desoxirribonucleico (DNA)

La mayor parte del DNA bacteriano se encuentra en forma de cromosomas individuales, pero también existe de manera extracromosómica, como las partículas virales. El material más usado en la ingeniería genética es el *plásmido* (material genético de forma circular que se multiplica de manera autónoma).

En la actualidad ya resulta sencillo aislar plásmidos sin contaminación cromosómica, y además es posible manipularlos en tubos de ensayo. Existen tres métodos para producir genes sintéticos:

1. El DNA se puede fragmentar e introducir directamente en los plásmidos
2. El DNA se aísla y se utiliza para producir copias del mismo DNA, mediante transcripción inversa con ayuda enzimática
3. Es posible la clonación del DNA

Aislamiento genético

La sección requerida del DNA se puede aislar del organismo mediante enzimas restrictivas que actúan como "tijeras biológicas", permitiendo que el ácido sea cortado en fragmentos predeterminados.

Incorporación de genes

Los plásmidos son los más comúnmente utilizados como vectores para transferir el gen al huésped. La cepa K12 de *Escherichia coli* es el huésped más comúnmente utilizado como organismo receptor del DNA. La transferencia del plásmido al organismo receptor se realiza mediante la mezcla de ambos en una solución que contenga calcio libre, lo cual hace permeable la membrana bacteriana, permitiendo que el plásmido entre en la célula.

Selección y clonación de células huéspedes que transportan los genes

No todas la células bacterianas adquieren el plásmido cuando se combinan, y por ello es necesario identificar las bacterias que sí contengan el plásmido que transporta el gen deseado. Esto es posible porque se realiza la marcación del vector con un gen específico resistente a un antibiótico. Se colocan las células en una solución que contenga ese antibiótico, donde sólo se reproducirán aquellas que portan el plásmido.

Expresión de genes

Para que una proteína se produzca, es necesario que el gen se exprese; en algunos casos, la bacteria secreta la proteína fuera de la célula, pero regularmente la mayoría de las células se fraccionan para obtener el producto, por lo que la proteína de interés tiene que separarse de las demás proteínas bacterianas.

Escala de producción

Las bacterias que contienen el gen de interés son producidas a través de procesos de fermentación a gran escala.

Técnicas de producción del hibridoma

La importancia de la producción de hibridomas radica en que los anticuerpos monoclonales se pueden utilizar para el diagnóstico de enfermedades específicas, así como para la prevención y cura de trastornos que afectan la productividad de las explotaciones pecuarias.

Tenemos como ejemplo las células esplénicas de ratones inmunizados, que en presencia de un agente de fusión como el polietilenglicol se combinan con las células especiales de mieloma. Esta fusión origina al hibridoma, que es una célula que contiene el material genético de las células madre ya que transporta la información requerida para la producción de anticuerpos específicos, que a su vez fue heredada de la célula esplénica y que también conserva la capacidad de desarrollarse y proliferar *in vitro,* a partir de la célula del mieloma.

Producción de fármacos mediante biotecnología

La biotecnología en la industria farmacéutica está bien establecida para generar antibióticos y esteroides mediante procesos de fermentación, aunque su uso en veterinaria, como muchos otros procesos farmacéuticos, es comparativamente pequeño en relación con la cantidad de productos que se producen para uso en seres humanos.

En las áreas de agricultura, farmacología, industria química, ciencia de la carne y manipulación de insectos han habido grandes avances biotecnológicos, así como de los productos que actualmente se encuentran disponibles, como los que se mencionan en seguida:

- Insulina humana (primer producto derivado de las técnicas de recombinación disponible comercialmente)
- Hormona del crecimiento humano (1987)
- Vacuna de la hepatitis B (1987)
- Interferón humano
- Interleucinas
- Eritropoyetina

Se ha demostrado que todas las interleucinas 2 y citocinas son los agentes anticancerígenos más prometedores que existen; también hay otras sustancias obtenidas mediante la biotecnología que próximamente estarán disponibles en el mercado, como plasminógeno activador tisular (TPA), factor de necrosis tumoral (TNF), anticuerpos monoclonales para uso diagnóstico y terapia, factor VIII, factor inhibidor de Müller, etcétera.

En diversos procesos industriales, con el uso de las técnicas de recombinación del DNA se han creado microorganismos especializados en la producción de ingredientes que han resultado menos costosos y más nutritivos.

Algunos antibióticos son producidos naturalmente en ambientes muy hostiles, donde el antibiótico se destruye rápidamente. Con la recombinación del DNA, los antibióticos se producen mediante la transformación de microorganismos en medios controlados, con lo que se incrementa la capacidad productiva y se aumenta la concentración.

Vacunas

Cuando se administran vacunas a los pacientes no siempre se alcanza el 100% de eficacia, ya que algunas derivan a formas infecciosas y provocan la enfermedad. Las inmunizaciones clásicas con preparados de los mismos microorganismos que causan la enfermedad contienen mezclas de antígenos que no confieren protección y pueden reducir la eficacia del agente biológico. La recombinación de DNA permitió establecer nuevas técnicas de producción, con las que se obtienen vacunas más económicas y seguras contra enfermedades virales para seres humanos y animales. De esta manera se simplifica la creación de antígenos específicos para la preparación de vacunas llamadas "subunidades vacunales". Estas subunidades forman parte de un organismo y por sí solas no son infecciosas, pero estimulan la generación de anticuerpos en el animal receptor ya que exclusivamente contienen la porción inmunógena.

Aplicaciones generales

Vacunas: hoy en día se producen comercialmente subunidades vacunales contra *Bacteroides nodosus* (*foot root* en ovinos), enfermedades de felinos, enfermedad de Aujeszky, anaplasmosis, etcétera.

Pruebas diagnósticas: las células que se utilizan para diagnóstico se fraccionan y se procede a aislar el DNA intacto, se etiqueta con enzimas catalizadoras y se les hace reaccionar con compuestos radiactivos. Estas pruebas diagnósticas pueden tener una duración de tres horas.

Promotores del crecimiento: se usan para el desarrollo y producción de hormonas naturales del crecimiento que se aplican en ganado bovino y porcino así como en aves.

Anticuerpos monoclonales: la administración por VO de anticuerpos contra *E. coli* K-99 (anticuerpo monoclonal de las fimbrias o *pili*) dentro de las 12 primeras horas de vida del becerro reduce la mortalidad causada por la bacteria.

Inmunoensayos: tienen gran relevancia en el diagnóstico veterinario. Los inmunoensayos para proteínas y haptenos se encuentran bien establecidos en análisis clínicos de tipo químico, microbiológico, oncológico, toxicológico, hematológico, terapéutico y práctico en pruebas de gestación caseras. El gran éxito de estas pruebas se debe a su alta especificidad al utilizar los anticuerpos monoclonales.

Hormona del crecimiento (somatotropina)

El año 1970 marca una etapa importante en la manipulación enzimática del material genético, pues es cuando se considera que aparece la ingeniería genética molecular. Hoy en día, mediante técnicas de DNA recombinante es posible aislar fragmentos de material genético (DNA) que llevan genes específicos, lo que ha permitido a su vez obtener células especializadas en la fabricación de productos en cantidades que antes no eran imaginables. Hasta hace poco tiempo era difícil concebir que una célula microbiana fabricara una proteína de origen humano, como la insulina y el interferón.

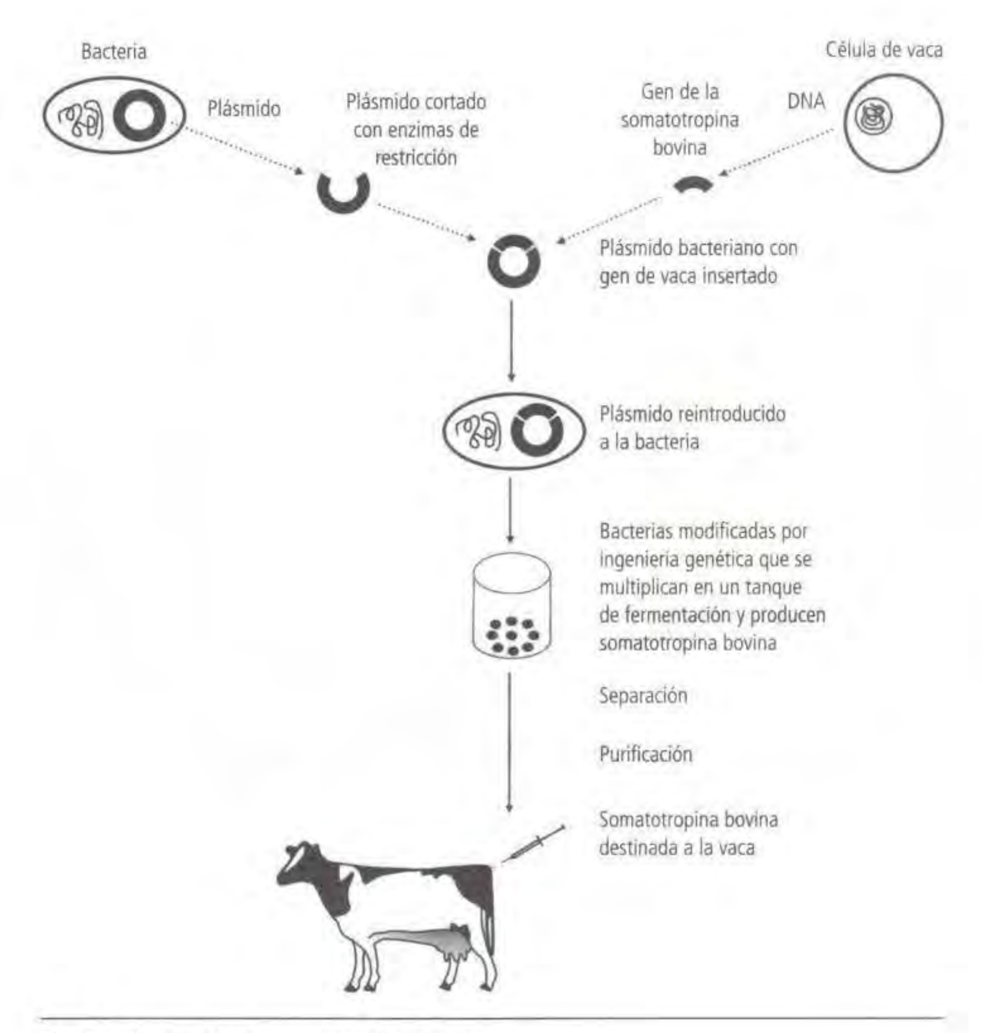


Fig. 3-2. Producción de somatotropina bovina.

Actualmente existen en la naturaleza muchos productos que se podrán obtener gracias a la recombinación *in vitro* del material genético de diferentes organismos. Las posibilidades son tales, que el horizonte sólo está limitado por la imaginación del ser humano.

La recombinación de genes es un proceso básico que se emplea para crear varios productos, como la hormona del crecimiento (somatotropina) de origen humano o de varios animales. La hormona del crecimiento bovina recombinante (STBr) es uno de los primeros resultados de la recombinación del DNA que, por medio de técnicas microbiológicas, puede ser generada industrialmente.

Como resultado de esta técnica de recombinación del DNA, la producción de STBr de gran pureza a partir de cultivos de *E. coli* es relativamente económica; en la mayoría de los preparados con estos cultivos, la alanina del extremo amino terminal ha sido reemplazada por metionina.

El gen que genera la hormona de crecimiento bovina recombinante en la hipófisis vacuna se une a la información genética de una bacteria *E. coli* K-12, que es una cepa de laboratorio modificada de modo que no puede sobrevivir fuera del microambiente controlado de laboratorio. *Escherichia coli* K-12 posee un plásmido que se inserta en el DNA bovino, el cual produce la proteína codificada por este gen de la STBr, como mecanismo propio de síntesis proteínica. Después se fracciona el microorganismo y se separa dicha hormona de otros componentes bacterianos (fig. 3-2) por ultracentrifugación diferenciada para que una vez purificada se incorpore a una formulación inyectable, utilizando procedimientos farmacéuticos de rutina.

A la fecha este producto ha sido evaluado y sometido a pruebas sin precedente en la historia de la farmacología veterinaria, y brinda la oportunidad de aumentar de 4 a 6.5 L la producción diaria de leche por una vaca.

En la figura 3-3 se ilustran algunas variantes hipofisarias de somatotropina bovina.

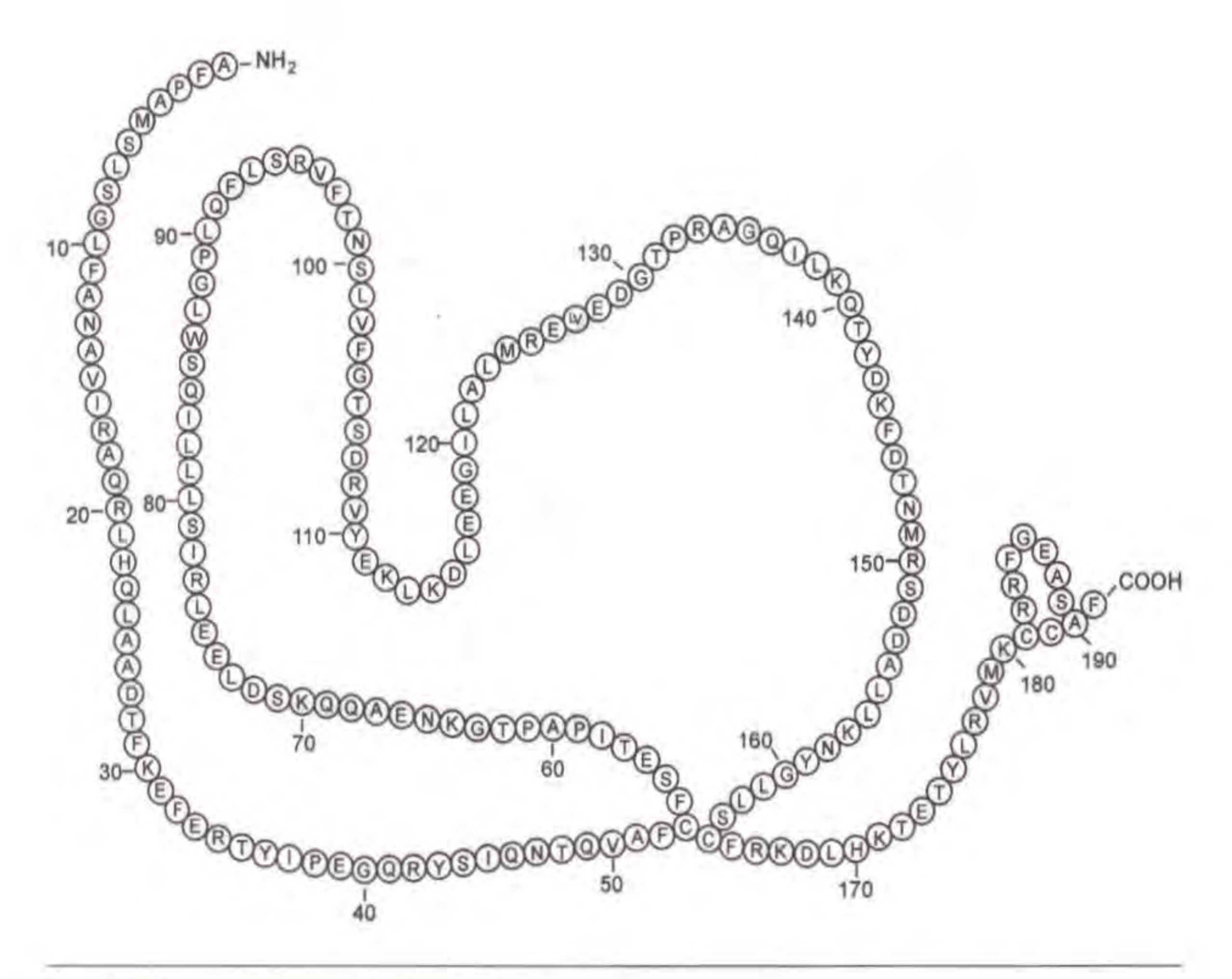


Fig. 3-3. Variantes hipofisarias de somatotropina bovina.

Parte II

Farmacocinética

4

Destino de los fármacos en el organismo animal

Este capítulo comprende:

- **Definición de farmacocinética**
- **Absorción**
  - Estructura de la membrana celular
  - Absorción por gradientes de concentración (absorción pasiva)
  - Concepto de ionización y pH
  - Concepto de pKa
  - Determinación del pKa
  - Absorción por procesos activos de transporte
  - Absorción por difusión facilitada
  - Absorción por pinocitosis-exocitosis

Definición de farmacocinética

La farmacocinética estudia el movimiento de los fármacos en el cuerpo, incluidos el cálculo de su desplazamiento en los diversos niveles orgánicos (compartimientos), la forma en que el organismo biotransforma estos medicamentos y las características de su excreción o eliminación. La farmacocinética es la disciplina que a través del estudio de la dinámica de los procesos de absorción, distribución, biotransformación y excreción explica las fluctuaciones plasmáticas, urinarias, tisulares, etc., de los fármacos.

Es lógico suponer que por las características dinámicas de los líquidos del organismo, el compartimiento de los fármacos será igualmente dinámico; por ello resulta difícil establecer reglas y parámetros dogmáticos en farmacocinética, y lo más prudente es tener siempre en cuenta que los medicamentos estarán sujetos a variables como perfusión de un órgano, liposolubilidad, precipitación, etc. Sin embargo, para obtener una visión general del comportamiento de los fármacos en el cuerpo se puede recurrir a la figura 4-1, donde se aprecia la dinámica del desplazamiento de los medicamentos en un organismo. Por otro lado, es de notarse en la figura 4-2 que el organismo ha sido dividido en tres compartimientos: el plasmático, con una cantidad de agua de 4 a 5% respecto al peso del animal; el intersticial, con un porcentaje de 13 a 15%, y el celular, con 48 a 50%. Los fármacos no se desplazan como sólidos, sino que disueltos pasan de un compartimiento a otro.

El objetivo de dividir al cuerpo en tres compartimientos es simplificar las explicaciones del movimiento de los fármacos en el organismo. Sería casi imposible considerar SNC, riñón, hígado, grasa, vísceras, etc., como compartimientos independientes cuando se trata de evaluar de manera cuantitativa la distribución de los medicamentos en el cuerpo. Aún más, para el estudio del comportamiento de los fármacos que se distribuyen inmediatamente y alcanzan un rápido equilibrio, se utiliza el llamado *modelo abierto de un compartimiento*, en el que se considera al organismo un solo cuerpo sin barreras internas, de las cuales se excluyen la luz de las vías gastrointestinales y urinarias, de los alveolos pulmonares y de todo aquello que se comunique con el exterior; dicho modelo se esquematiza en la figura 4-3.

El destino de muchos fármacos se puede explicar con base en este modelo abierto de un compartimiento; es decir, muchos fármacos se distribuyen casi inmediatamente en todo el organismo, en especial si fueron administrados por vía IV. Así, su eliminación, permanencia en el organismo y otros parámetros se pueden evaluar con relativa facilidad, como se verá más adelante. El modelo de un compartimiento abierto es una forma de simplificar el comportamiento de un fármaco y se aplica por lo general a sustancias con elevada capacidad de difusión tisular. Por ejemplo, el sulfóxido de dimetilo es tan soluble en los lípidos del cuerpo que se le puede encontrar en todo el organismo unos cuantos segundos después de haber sido administrado por cualquier vía (IV, IM, SC y oral). En cada unidad de medida del organismo se reducirá proporcionalmente la concentración de este fármaco al presentarse la excreción de la primera fracción. Hay otros modelos similares al de un compartimiento, en los cuales se considera al organismo como un cuerpo con entidad central (plasma) y una periferia extraplasmática, incluyendo las células sanguíneas. En este caso, la eliminación de un fármaco se realizará a partir del compartimiento central (K_{12} o K_{10}), e inme-

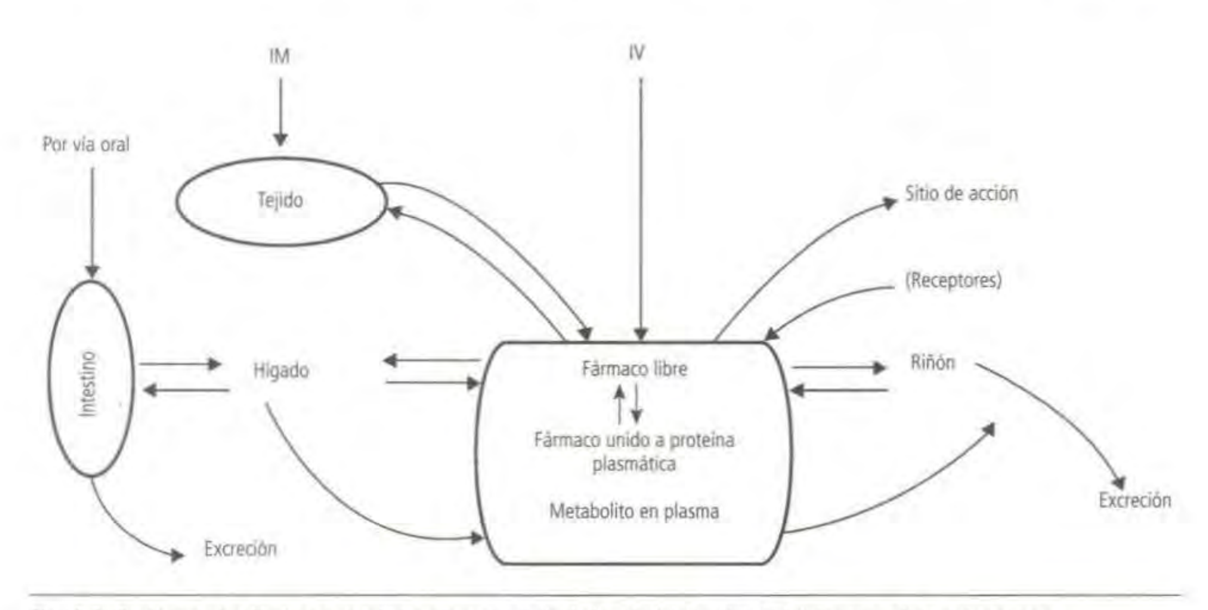


Fig. 4-1. Destino de los fármacos en el organismo a partir de la administración oral, intramuscular o intravenosa. IM = intramuscular; IV intravenosa.

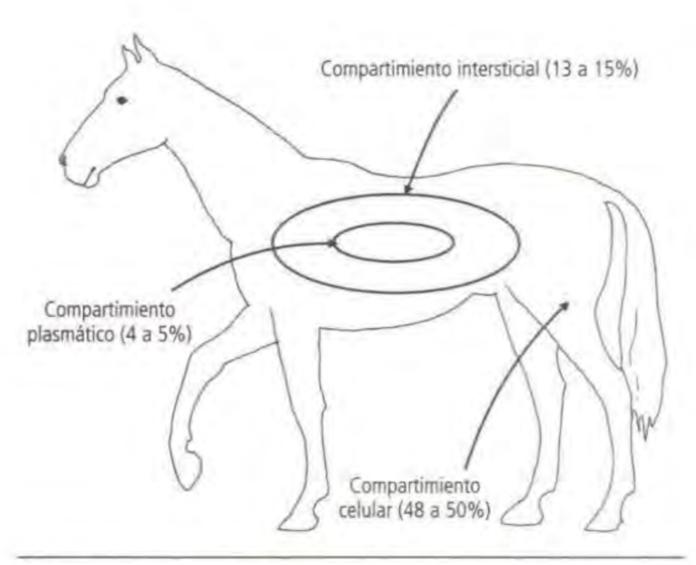


Fig. 4-2. Los tres compartimientos de los animales. Los porcentajes varían con la edad y el estado nutricional; por ejemplo, los animales jóvenes tienen en general más agua que los adultos.

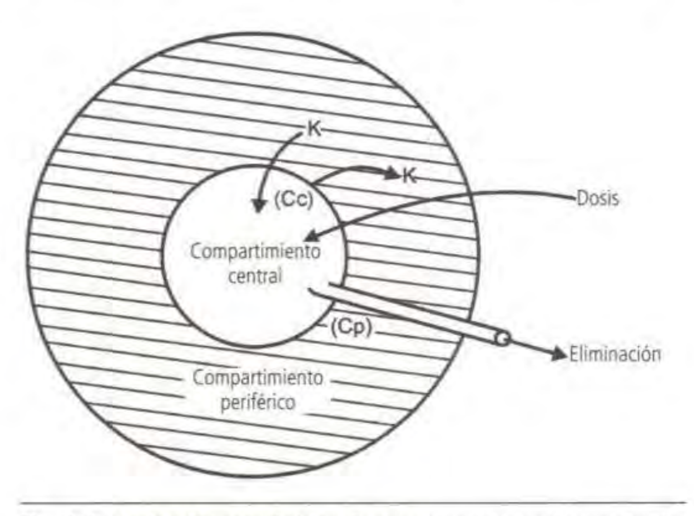


Fig. 4-4. Modelo farmacocinético de dos compartimientos, en donde se muestra que el compartimiento central (Cc) distribuye el fármaco, y en él se lleva a cabo la eliminación. En virtud de que el equilibrio del compartimiento periférico (Cp) dependerá del Cc, la proporción entre estas concentraciones será igual a la constante (K; véase el texto).

diatamente se establecerá un equilibrio con la periferia a través de K_{21}, de tal suerte que:

$$Cc/Cp = K$$

donde:

Cc = concentración en el compartimiento central
Cp = concentración en el compartimiento periférico
K = constante

Este modelo se esquematiza en la figura 4-4, donde se aprecia que el compartimiento periférico está cerrado y sólo tiene acceso al compartimiento central a través de K_{12}. Se trata del modelo de dos compartimientos abiertos.

Existen otros modelos de más compartimientos. Sin embargo, su importancia farmacológica no amerita que se les incluya en este capítulo.

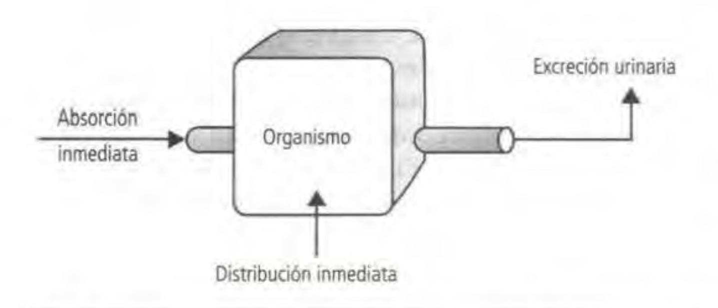


Fig. 4-3. Diagrama que representa el arreglo del modelo abierto de un compartimiento.

En la figura 4-1 se observa que el factor clave en la dinámica farmacológica es el desplazamiento o paso de los fármacos a través de las barreras orgánicas. Este desplazamiento (véase Absorción: estructura de la membrana celular, más adelante) obedece a leyes fisicoquímicas y bioquímicas específicas. En virtud de ellas, el desplazamiento puede llevarse a cabo de dos maneras: a través de una *"cinética de primer orden"* o a través de una *"cinética de orden cero"*. La de primer orden implica que el medicamento pasará de un lado a otro de la membrana en función de la cantidad del fármaco en un compartimiento. Por lo tanto, si hay una concentración alta de la sustancia en el plasma, una cantidad proporcionalmente elevada pasará a los tejidos, o se eliminará; así se logra una concentración plasmática determinada de un fármaco de manera rápida, y éste se elimina del organismo de modo igualmente rápido. La idea de una cinética de primer orden puede visualizarse mejor si se aprecia la manera en que se esquematiza la vida media ($T_{1/2}$) de un fármaco en la figura 4-5. Aquí se aprecia cómo a mayor cantidad de fármaco en el plasma, la eliminación es mayor; la capacidad de eliminación decrece conforme disminuye la concentración en el plasma.

En este caso es importante puntualizar que la vida media permanece constante en cinéticas de primer orden. Cuando se menciona que si se alcanza rápidamente una concentración alta de un fármaco en plasma la eliminación será proporcionalmente más rápida, ello se debe a un aumento en la cantidad eliminada (proporcional a la cantidad del plasma) y no a una reducción en la vida media. Con base en la figura 4-5, se puede inferir que para que 100 mg del fármaco sean reducidos a 3.125 mg se necesitarán 10 h, mientras que una concentración cinco veces mayor (500 mg) no se requiere de 40 h más

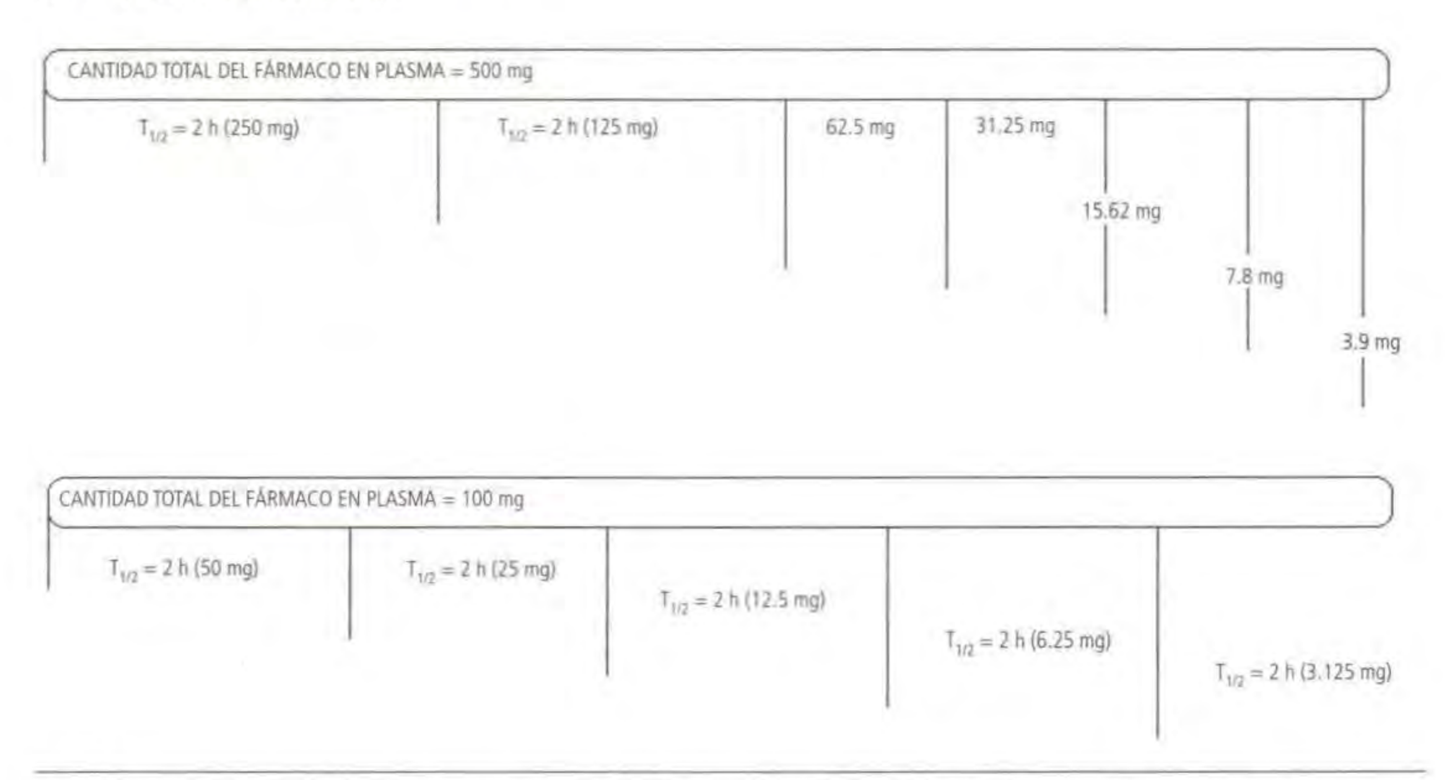


Fig. 4-5. Representación esquemática del concepto de vida media o tiempo medio ($T_{1/2}$) para un fármaco con cinética de primer orden.

para eliminarse, sino sólo 14 para lograr una reducción a 3.9 mg. Esto significa que para eliminar cinco veces más la concentración de 100 mg sólo se necesitó una fracción de tiempo adicional, equivalente a 40% del tiempo en el que se eliminaron 100 mg; esto es, sólo se requieren 4 h más para eliminar los 400 mg adicionales.

Las implicaciones clínicas de la manera en que se desplazan los fármacos son muy diversas, y si el médico las entiende puede hacer un diseño más atinado de sus tratamientos. Por ejemplo, no se podrá conseguir una buena sedación con xilacina al 2% en un caballo, ya que al inyectarla en la vena, el factor de dilución en la sangre (que va al corazón y de ahí a los pulmones, para regresar a corazón y luego con una fracción del latido pasar al SNC) provocará que el gradiente de concentración plasma:cerebro sea muy bajo, aunque se use la misma dosis que con un preparado al 10% (el cual sí generará una buena sedación); por lo tanto, no se logrará el mismo efecto. Sucede a la inversa con el tiopental (un anestésico) al 10% en un perro, donde el gradiente plasma:SNC resulta tan favorable, que una dosis habitualmente anestésica puede inducir paro respiratorio, el cual no se observaría usando el mismo anestésico al 2.5%. De la misma manera, si un clínico dedicado a bovinos desea alcanzar en leche una concentración terapéutica de oxitetraciclina, sólo lo logrará aplicando el fármaco por la vía IV (sin lidocaína), para fomentar un gradiente favorable plasma:leche.

Otro ejemplo más puede derivarse de las denominadas dosis de ataque, que solamente tienen valor si no se alarga el intervalo de la dosificación; de hecho, para lograr elevadas concentraciones plasmáticas de un fármaco puede ser más eficaz acortar el intervalo de dosificación. Si se repite la dosis varias veces, entonces se lograrán concentraciones medias por arriba de lo habitual sin generar elevaciones súbitas y quizá tóxicas del fármaco.

La cinética de *orden cero* implica la participación de un sistema enzimático o de transporte saturable. En este caso, la eliminación o el paso de un fármaco de un compartimiento a otro no podrá incrementarse aumentando la concentración una vez que el sistema enzimático o de transporte se ha saturado; de esta manera, cuando la concentración plasmática es superior a la capacidad del sistema de transporte, la eliminación será constante y se podrá deducir que el tiempo de eliminación sí será proporcional a la cantidad adicional del fármaco en plasma. En otras palabras, la vida media de eliminación del fármaco aumentará al incrementar la dosis o la concentración en el plasma. Una vez que la concentración plasmática, o en un compartimiento, es más baja que la capacidad de transporte (o de acción enzimática), el fármaco se elimina o desplaza conforme a una cinética de primer orden. En la figura 4-6 se presenta un ejemplo con valores hipotéticos de la eliminación de *fenilbutazona*, analgésico no esteroide que tiene cinética de orden cero.

Es importante puntualizar cómo las pendientes de las curvas difieren ($\alpha \neq \beta$), pues si en la cinética de orden cero se eliminaban del organismo por ejemplo 20 μg/ml

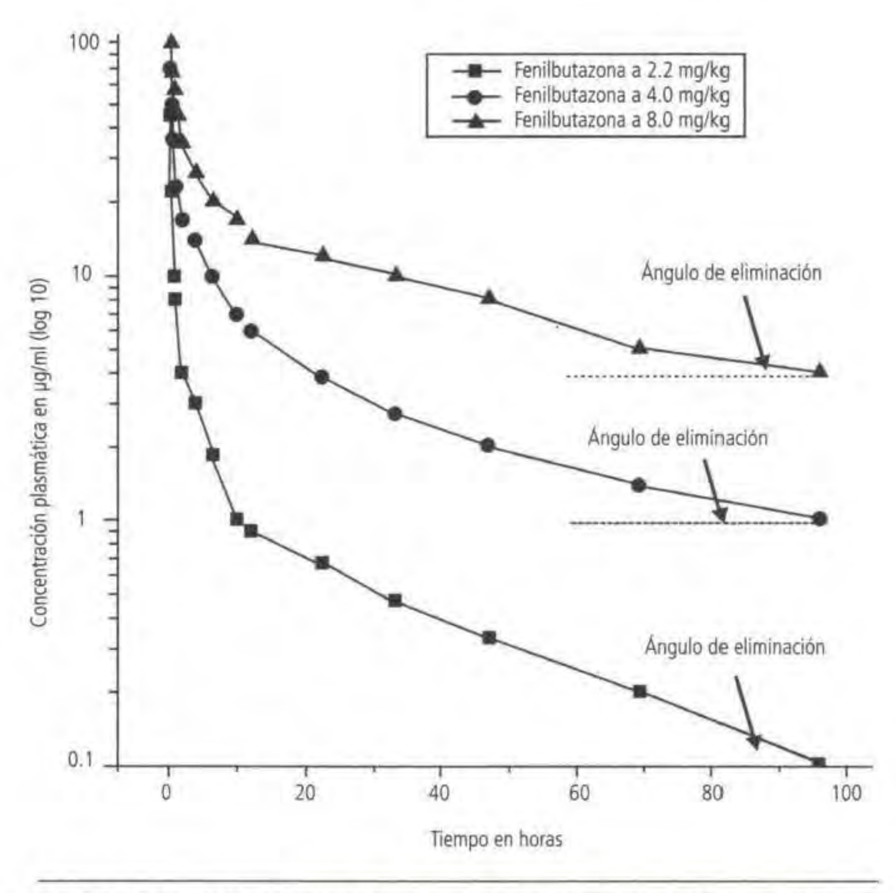


Fig. 4-6. Gráfica de los ángulos de eliminación de la fenilbutazona a diferentes dosis. Nótese cómo se reduce el ángulo de eliminación (β) al aumentar la dosis, lo cual indica un nivel de saturación de la capacidad de eliminación de la fenilbutazona.

de fenilbutazona/h, una vez que se llega por debajo del nivel de saturación del sistema de eliminación la fenilbutazona se eliminará de la manera ya expuesta para fármacos de cinética de primer orden. Así, en muchos casos se indica que tal medicamento tiene una cinética "inicial" de orden cero y no que toda su cinética sea de dicho orden.

Se debe insistir en que no necesariamente todos los fármacos que utilizan un sistema enzimático o de transporte determinado tienen cinética de orden cero dentro de los niveles terapéuticos comúnmente utilizados. Por ejemplo, la penicilina es excretada en el riñón por transporte activo a nivel tubular, y sin embargo es muy difícil que dicho sistema de transporte se llegue a saturar, por lo que en términos generales se comporta como un medicamento con cinética de primer orden. Algunos medicamentos que han mostrado cinética de orden cero son la dipirona y análogos, los aminoácidos administrados en pacientes con insuficiencia renal, o bien, todo aquel fármaco que se aplique a intervalos de dosificación más cortos que su vida media. Así, si se aplica a un gato una dosis de 10-20 mg/kg de ácido acetilsalicílico, se deberá esperar 48 h para una segunda dosificación, dado que en esta especie la vida media de ese medicamento es tan prolongada, que se estará comportando con tendencia acumulativa, aunque esto sucede sólo en gatos. Un ejemplo similar es el piroxicam (dosis de 0.3 mg/kg) si se aplica cada 24 h y no cada 36 horas.

Teniendo en cuenta las consideraciones anteriores, se pueden analizar ahora las cuatro grandes divisiones de la farmacocinética: absorción, distribución, biotransformación y excreción de los medicamentos.

Absorción

Estructura de la membrana celular

Estrictamente es factible considerar la absorción como el paso de sustancias de diversos puntos del organismo hacia la sangre; sin embargo, para los objetivos de este capítulo, esto se puede generalizar de modo más conveniente diciendo que la absorción es el paso de un fármaco de un lado al otro de una membrana o barrera, sin que se modifique la estructura del medicamento o de la barrera. Las barreras en el organismo están constituidas por células, y éstas a su vez se encuentran rodeadas por una membrana; por tanto, es posible considerar que las

barreras del cuerpo entre los diversos compartimientos tienen la misma naturaleza química que las membranas celulares, esto es, son básicamente lipídicas.

Los conceptos actuales de la estructura de la membrana celular guardan poca relación con los conceptos clásicos que estuvieron vigentes entre los años 1960 y 1970. Se considera que las membranas constituyen un mosaico fluido, en el que flotan proteínas y glucoproteínas en continuo movimiento. Podría imaginarse que la membrana es como una pompa de jabón que incluye a otra y que ambas están en movimiento constante. En la figura 4-7 se esquematiza el posible modelo de la membrana celular. Las proteínas de la membrana se muestran como estructuras que desde el interior de la célula atraviesan la capa doble de fosfolípidos, proyectándose hacia el espacio extracelular. Las partes de las proteínas que están en el interior de la capa doble de fosfolípidos se encuentran íntegramente vinculadas con el transporte de sustancias de un lado a otro de la membrana, y pueden actuar como sitios de acción enzimática al estar vinculadas con el citoesqueleto; además, constituyen los sitios de antigenicidad y participan directamente en la adhesión intercelular, la migración y fagocitosis en el caso de leucocitos, etcétera.

El carácter fluido de la membrana depende básicamente de los fosfolípidos. Existirán diferencias en su fluidez, dependiendo de la cantidad de ácidos grasos insaturados presentes. Los fosfolípidos se encuentran dispuestos de la única forma en que sus características fisicoquímicas lo permiten, es decir, con los grupos hidrófobos en el interior de la membrana y los hidrófilos en contacto con el medio externo y el interno. En la membrana existen poros de diversos tamaños (de 4 a 10 Å) que aunque no son identificables mediante técnicas citológicas, existen como canales hidratados que se forman temporalmente, originados por el movimiento de los fosfolípidos en la membrana. Existen otros tipos de comunicaciones en la membrana que no deberían considerarse poros sino ventanas verdaderas (fenestraciones), como las que se presentan en las células endoteliales de los vasos sanguíneos. Miden un promedio de 40 Å. Se ha dicho que por estos poros y ventanas las moléculas y los iones pueden atravesar las barreras orgánicas pequeñas, aunque ésta no es la única manera en que llega a suceder. Las proteínas pueden atrapar los iones y transportarlos al interior o exterior de las células, utilizando para ello la rotación de la proteína, liberando el ion en los espacios extracelular e intracelular.

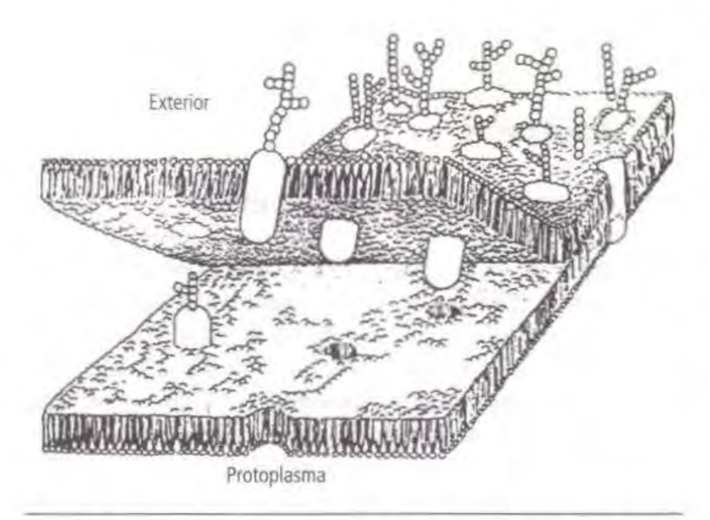


Fig. 4-7. Esquema del acomodo de los líquidos y proteínas en la membrana conforme a la teoría del mosaico fluido.

Una vez establecida la naturaleza de las membranas lipídicas o barreras que un fármaco ha de atravesar, es posible analizar la absorción, dividiéndola en cuatro procesos distintos: absorción por gradientes de concentración (absorción pasiva); absorción por procesos activos de transporte; absorción por difusión facilitada y absorción por pinocitosis-exocitosis. De alguna de estas cuatro formas (especialmente las tres primeras), el fármaco administrado se difunde de un lado al otro de las distintas barreras del organismo.

Absorción por gradientes de concentración (absorción pasiva)

Este tipo de absorción se conoce también como absorción no iónica o pasiva. En farmacología es la más importante y común, porque la mayor parte de los fármacos actuales se absorben de esta manera, aunque el proceso activo que se detalla más adelante es el motor de investigaciones dinámicas encaminadas a promover la absorción de medicamentos.

Los fármacos casi sin excepción son ácidos o bases débiles, lo que quiere decir que cuando están en solución sólo se disocian en una proporción determinada por el pH del medio, a diferencia de los ácidos o bases fuertes, que se disocian totalmente al encontrarse en solución. Reciben también el nombre de electrólitos (fuertes o débiles), porque al separarse son capaces de funcionar como conductores eléctricos. Las características de disociación (ionización) de los medicamentos determinan el grado de absorción. Para entender este proceso es necesario revisar el fundamento básico de los conceptos de disociación o ionización, pH y pKa. Como se comentó, un ácido fuerte es el que tiene una gran tendencia a disociarse, liberando gran cantidad de hidrogeniones cuando se encuentra en solución. El ejemplo típico es el ácido clorhídrico (HCl).

$$HCl \rightarrow H^+ + Cl^-$$

Por otra parte, los ácidos cuya capacidad de disociación y liberación de hidrogeniones es menor reciben el nombre de ácidos débiles, como el ácido carbónico:

$$H_2CO_3 \rightarrow H^+ + HCO_3^- + H_2CO_3$$

Por lo tanto, la "fuerza" depende del número de iones hidrógeno que el ácido pueda ceder o tener en forma disociada o ionizada. Una base fuerte es la que reacciona rápidamente con los iones hidrógeno, eliminándolos de las soluciones en las que se encuentra. Un ejemplo es el hidróxido de sodio:

$$[2NaOH \rightarrow 2Na + 2H^+OH^-]$$
$$H_2O$$

Por su parte, el ion bicarbonato es una base débil, ya que su capacidad de ligar hidrogeniones es mucho menor:

$$[2NaHCO_3 + H_2O \rightarrow 2Na + 2H_2CO_3]$$

Por lo mismo, la "fuerza" de la base se debe al número de hidrogeniones que pueda aceptar.

Concepto de ionización y pH

La teoría de la ionización fue propuesta por primera vez por Arrhenius y modificada con el paso del tiempo para explicar mejor el fenómeno. Según esta teoría, cuando los ácidos o bases entran en solución se separan en iones (átomos o grupos de átomos cargados, con valencias positivas y negativas). Estas partículas con carga eléctrica se mueven libremente a través de la solución. Los ácidos liberan el ion hidrógeno (H^+), y por otro lado, las sustancias alcalinas deben sus propiedades a la captación de iones hidrógeno.

El agua se disocia de la siguiente manera:

$$H_2O \rightarrow H^+ + OH^-$$

La concentración molar para ambos iones (hidrógeno e hidroxilo) a una temperatura de 22°C es:

$$[H^+] = 1 \times 10^{-7}$$
$$[OH^-] = 1 \times 10^{-7}$$

Lo cual significa que en un litro de agua existen 1×10^{-7} (0.0000001) moles de H^+ y 1×10^{-7} moles de OH^-.

La constante de disociación (Ka) del agua se puede expresar entonces como sigue:

$$\text{Ka del agua} = \frac{[H^+]\,[OH^-]}{[H_2O]}$$

Pero su valor resulta demasiado pequeño para ser de utilidad, ya que un numerador tan reducido como $(1 \times 10^{-7}) \times (1 \times 10^{-7}) = 1 \times 10^{-14}$ tendría aún que dividirse entre un denominador muy grande, que representa a las moléculas de agua que permanecen sin disociar.

Por lo anterior, se prefiere emplear el llamado "producto iónico del agua", que corresponde sólo al numerador y también representa un valor constante: 1×10^{-14}.

Si se añade H^+ al agua, por ejemplo al diluir un ácido, es posible esperar que la concentración de H^+ sea mayor, pero también aumentará la probabilidad de que algunos de los hidrogeniones se unan a los hidroxilos libres y reduzcan la concentración de éstos (capacidad amortiguadora o buffer). Por ejemplo, si la concentración de H^+ aumentara a 1×10^{-5}, la concentración de OH^- se reduciría a 1×10^{-9}, manteniendo así el valor del producto iónico:

$$(1 \times 10^{-5}) \times (1 \times 10^{-9}) = 1 \times 10^{-14}$$

Si se habla del ion OH^- sucede exactamente lo mismo: el aumento de su concentración provoca un descenso en la concentración del ion hidrógeno. Para uniformar los conceptos, se postuló que sólo se requería de una expresión que señalara la concentración de uno de los iones, ya que el otro quedaría sobreentendido; por lo anterior, se escogió la concentración de iones hidrógeno y se expresa $[H^+]$.

Si el valor de $[H^+]$ es mayor que el del agua pura, la reacción es ácida; si es menor, la reacción es alcalina y si es igual a la del agua, se considera neutra. Por ejemplo:

Si	$[H^+] = 1 \times 10^{-7}$	la reacción es neutra
	$[H^+] = 1 \times 10^{-1}$	la reacción es ácida
	$[H^+] = 1 \times 10^{-14}$	la reacción es alcalina

A propuesta de Sörenssen, en 1909 se sustituyó la mención de acidez o alcalinidad, expresando con valor negativo la concentración de hidrogeniones del exponente. Así, una solución de 1×10^{-8} es equivalente a un pH de 8. El término pH es una forma simple y útil que expresa la concentración de H^+ en logaritmo de base 10; esto es, cuando el pH varía en una unidad hacia el lado ácido o alcalino, entonces la concentración de H^+ es 10 veces mayor o menor.

Para los medicamentos, las reacciones que se muestran en la figura 4-8 ilustran cómo un ácido cede y una base acepta protones, esto es hidrogeniones.

Concepto de pKa

Hay que recordar que Ka es la constante de disociación de una sustancia, lo cual en general se expresa como sigue:

$$\text{Ka del agua} = \frac{[A^+]\,[B^-]}{[AB]}$$

Ácido (aspirina)

En solución

$OCOCH_3$ / COOH ⇄ $OCOCH_3$ / COO + H^+

[HA] = Fármaco no disociado   [A^- + H^+] = Fármaco disociado

Base (adrenalina)

En solución

HO–(C₆H₃(OH))–CH(OH)–CH_2–N(CH_3)–H ⇄ HO–(C₆H₄)–CH(OH)–CH_2–N(CH_3)(H^+)–H

[B] Fármaco no disociado $[BH]^+$ = Fármaco ionizado

Fig. 4-8. Ionización de un ácido y una base débiles.

Así como el pH es el logaritmo negativo de la concentración de iones hidrógeno, el pKa es el logaritmo negativo de la constante de disociación. Los medicamentos tienen al menos un pKa (dependiendo del número de grupos reactivos en la molécula); este pKa (una medida de la disociación del fármaco) variará con el pH del medio. Sin embargo, el pKa que se toma como oficial es el punto en que la cantidad de fármaco disociado en cada grupo reactivo es igual a la del no disociado. Según Henderson-Hasselbalch, esta relación se puede definir así:

$$pKa - pH = \log \frac{I}{NI} \text{ para los ácidos}$$

$$pKa - pH = \log \frac{NI}{I} \text{ para las bases}$$

donde:

I = fármaco ionizado
NI = fármaco no ionizado

Desde el punto de vista farmacológico es interesante resaltar cómo el pH modifica el grado de disociación de un fármaco ya que, por ejemplo, un fármaco ácido débil que llega a un medio ácido encontrará una concentración elevada de H^+ que contrarrestará la proporción de moléculas que se desprenden de su hidrógeno, lo que hará que se ionice en menor proporción. Lo contrario ocurrirá si ese mismo fármaco llega a un medio alcalino, en el que la concentración de H^+ es baja y no hay forma de contrarrestar la ionización.

Un fármaco base débil que llega a un medio alcalino se ioniza en menor proporción. Lo contrario ocurre si llega a un medio ácido. Lo que resulta importante para el clínico es entender que en estas reacciones la parte que se absorbe o atraviesa una barrera biológica es la parte no ionizada; así, un fármaco de reacción ácida (y estable en pH ácido) quedará proporcionalmente poco ionizado en el estómago (acidez elevada) y se absorberá del sitio, dejando atrás una proporción que nuevamente quedará ionizada o no ionizada, hasta que logre su absorción casi completa. Este fenómeno ocurre con una cinética de primer grado, de tal suerte que en general la absorción de los fármacos es más rápida conforme su concentración sea mayor, hasta un punto en que la membrana por la que ocurre la absorción está saturada o el fármaco no se solubiliza adecuadamente en los medios orgánicos.

Es posible calcular el efecto en la absorción de enrofloxacina (un antibacteriano) en pollos cuando se eleva su concentración de 0.1 a 0.2% en el tinaco, mediante el procedimiento de vaciar un tanque de agua a la mitad. La dosis total por pollo no varía, pero el pico en las concentraciones plasmáticas genera una respuesta clínica más favorable. Éste es el valor de la *dosis bolo* (una sola

toma de toda la dosis en el menor tiempo posible) en aves, cerdos y cualquier especie. Esta maniobra tiene limitaciones; por ejemplo, un fármaco muy concentrado puede irritar un sitio de aplicación como el intramuscular o subcutáneo, aunque lo mismo sucede por vía IV o incluso oral. Por ejemplo, la oxitetraciclina no debe aplicarse por vías SC ni IV en perros y gatos, pero el efecto será devastador para el tejido si en lugar del preparado al 10% se aplica otro al 20%. En este caso, lejos de absorción habrá necrosis y a menudo destrucción irreversible de nervios y músculos. En menor proporción puede ocurrir algo similar con la enrofloxacina al 10% en lugar del preparado al 5%. La saturación de la capacidad de absorción se puede observar aún por vía digestiva. Por ejemplo, en las pruebas de toxicidad oral en ratones, si la sustancia de prueba no logró inducir toxicosis a una dosis de 2 g/kg de peso, entonces no será necesario determinar la toxicidad más allá de ese punto, dado que la capa adosada a las paredes intestinales impedirá cualquier absorción de dosis ulteriores.

Una vez realizada la absorción pasiva por gradientes de concentración no iónica, el fármaco podrá regresar al sitio de absorción dependiendo de su grado de ionización en el sitio donde llegó (habitualmente el plasma), y se vuelve a absorber hasta llegar a un equilibrio. Este equilibrio sólo es teórico, si se considera que mientras esto sucede está ocurriendo excreción y biotransformación. La proporción del medicamento que en el equilibrio queda en ambos lados de una barrera depende entonces del pH de los medios en dichos compartimientos y del pKa del medicamento. Esto se define con la siguiente fórmula derivada de la de Henderson-Hasselbach:

Para ácidos débiles:

$$Rx/y = \frac{1 + \text{antilog } (pKa - pHx)}{1 + \text{antilog } (pKa - pHy)}$$

Para bases débiles:

$$Rx/y = \frac{1 + \text{antilog } (pHx - pKa)}{1 + \text{antilog } (pHy - pKa)}$$

Como se mencionó, sólo el fármaco no ionizado podrá atravesar las barreras lipoides del organismo, ya que los compuestos ionizados presentan cargas que los hacen hidrosolubles y por ello poco miscibles en lípidos. Si a un paciente se le administra por VO un fármaco de reacción ácida, el pH del estómago determinará el grado de disociación y, por tanto, su absorción, ya que existe una marcada diferencia entre el pH del estómago y el de la sangre, aunque en el organismo no se alcanza el equilibrio hipotético, en el cual se puede calcular la cantidad de fármaco presente en ambos compartimientos.

Ejemplo 1

Cálculo de la fracción ionizada de ácido acetilsalicílico en estómago y en sangre:

pKa: 3
pH de y (estómago): 2
pH de x (plasma): 7.4

Sustituyendo:

$$Rx/y = \frac{1 + \text{antilog } (pKa - pHx)}{1 + \text{antilog } (pKa - pHy)}$$

$$Rx/y = \frac{1 + \text{antilog } (3 - 7.4)}{1 + \text{antilog } (3 - 2)}$$

$$Rx/y = \frac{1 + \text{antilog } (-4.4)}{1 + \text{antilog } (1)}$$

Se omite el signo –, pues los valores negativos en $\log_{10}$ son números irreales; por ejemplo, log de 1 es = 0.

$$Rx/y = \frac{1 + 25\,118}{1 + 10} = 2\,374$$

Esto significa que hay 2 374 veces más ácido acetilsalicílico en sangre que en el estómago, y que el medicamento se absorbió de modo eficaz desde el estómago y al ionizarse en plasma no puede salir de este compartimiento.

Si se conoce la dosis administrada, se puede calcular la cantidad exacta que hay en cada compartimiento, así:

$$25\,118 + 11 = 26\,129$$

y esto por lógica debe ser igual a la dosis aplicada; si ésta fue de 500 mg entonces, por regla de tres simple:

26 129 : 500
25 118 : X

Por tanto:

X = 480.65 mg que se habrán absorbido en el equilibrio.

Ejemplo 2

Cálculo de la fracción ionizada de eritromicina en glándula mamaria y en sangre:

pKa: 8.2
pH de y (sangre): 7.4
pH de x (glándula mamaria sana): 6.4

Sustituyendo:

$$Rx/y = \frac{1 + \text{antilog}\ (pHx - pKa)}{1 + \text{antilog}\ (pHy - pKa)} = \frac{1 + 10^{(pHx - pKa)}}{1 + 10^{(pHy - pKa)}}$$

$$Rx/y = \frac{1 + \text{antilog}\ (6.4 - 8.2)}{1 + \text{antilog}\ (7.4 - 8.2)}$$

$$Rx/y = \frac{1 + \text{antilog}\ (1.8)}{1 + \text{antilog}\ (1.2)}$$

$$Rx/y = \frac{1 + 63.09}{1 + 15.8} = 3.8$$

Es decir, hay 3.8 veces más eritromicina en glándula mamaria que en sangre. Esto significa que la eritromicina tiene una excelente distribución en glándula mamaria y que su aplicación parenteral logra concentraciones más homogéneas en el tejido mamario que la aplicación intramamaria, que sólo se limita a la cisterna y sitios aledaños. Por desgracia, en las mastitis el pH se hace más alcalino y la relación anterior se reduce a 2-3 veces más la concentración de eritromicina en glándula mamaria con respecto al plasma. Si se conoce la concentración plasmática media de eritromicina, es factible estimar la cantidad de ésta que llega al sitio problema en un tiempo determinado; por ejemplo, la concentración plasmática media de eritromicina en una vaca fue de 5 μg/ml y al establecerse un equilibrio, entonces la concentración en glándula mamaria será por lo menos cuatro veces más.

Determinación del pKa

El pKa de un fármaco se define como el pH al que la disociación del fármaco es de 50%. Un medicamento tendrá un pKa para cada pH en la escala, pero se puede decir que el pKa oficial será el punto donde coincida con el valor del pH. Esto se puede apreciar mejor si se sigue la fórmula Henderson-Hasselbach para pKa:

Para ácidos:

$$pKa - pH = \log \frac{\text{fármaco disociado}}{\text{fármaco no disociado}}$$

Si se toma un ejemplo donde exista 50% de disociación, se verá que:

$$pKa = pH + \log \frac{50\%}{50\%}$$

$$pKa = pH + \log 1;\ \text{como}\ \log 1 = \text{cero},$$
$$pKa = pH$$

Para averiguar cuál es el pH al que hay 50% de disociación, se establece experimentalmente una curva de neutralización, que consiste en añadir poco a poco cantidades constantes de una base fuerte a un ácido débil (o viceversa), hasta encontrar el punto en que el cambio en el pH sea mínimo o no ocurra. Al principio de la curva de neutralización y al final de ella los cambios serán notables, mientras que a la mitad de la curva las variaciones inducidas en el pH serán mínimas o nulas. A este punto también se le denomina área o zona tampón o buffer. En la figura 4-9 se presenta un ejemplo para el ácido acético, cuyo pKa permite la adición de cantidades alícuotas de NaOH 0.1 N.

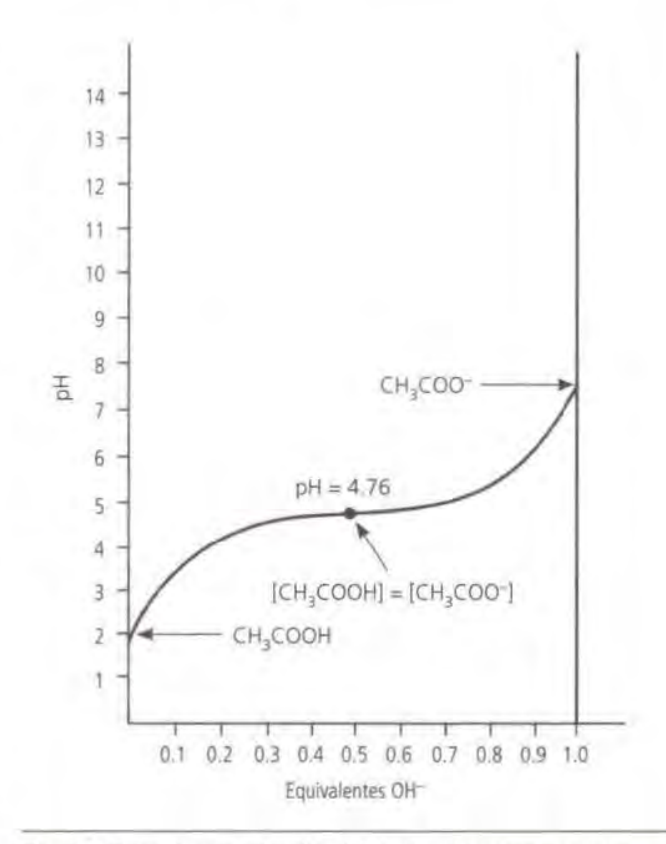


Fig. 4-9. Curva de neutralización del ácido acético para encontrar el valor de pKa, que se localiza en el punto donde 50% del ácido acético está sin disociar [CH_3COOH] y 50% está disociado [CH_3COO^-].

Como se observa en la figura 4-9, el punto en que la variación del pH es menor corresponde a 50 ml de NaOH 0.1 N, y por eso su pKa será de 4.76. A este *pH* (pKa), la capacidad amortiguadora del ácido acético es máxima; es decir, a este pH el ácido acético se resiste más al cambio de pH por adición de otro ácido o de una base. Esta forma de encontrar el pKa de las bases o ácidos débiles permite determinar incluso el pKa de compuestos con varios grupos disociables, como ocurre en gran cantidad de fármacos. Hay que tomar en cuenta que a veces un compuesto tiene varios pKa, dependiendo del número de grupos disociables. Por ejemplo, el ácido succínico tiene dos radicales carboxilo:

(1) (2)

$$HOOC{-}CH_2{-}CH_2{-}COOH$$

y por tanto tendrá un pKa_1, al cual la disociación de un carboxilo es de 50%, y un pKa_2, en que se logra la disociación de otro carboxilo en 50%; en este caso, será igual a 5.56.

Así, desde el punto de vista farmacológico resulta interesante observar cómo el pH modifica el grado de disociación (pKa) de un fármaco. Esto queda definido con la fórmula de Henderson-Hasselbalch.

Existen programas de cómputo (como Chemscape o Chime MDL Information System) que definen los sitios ionizables de un fármaco y de este conocimiento se puede estimar con enorme precisión el o los pKa de un fármaco. Aplicando la fórmula de Henderson-Hasselbalch y sabiendo los pKa de dos compartimientos, así como la concentración en uno de ellos, es posible predecir con gran precisión las concentraciones de un fármaco en el sitio problema.

Con los programas referidos se obtienen además secuencias como la que se ejemplifica (dos valores de pKa) en la figura 4-10 para la enrofloxacina (agente antibacteriano). Este fármaco tiene dos pKa más pero son negativos, por lo cual no son importantes. Esto significa que se encuentra liposoluble a valores de pH que tienden a lo fisiológico, lo que explica su excelente distribución en diferentes tejidos, pero que para disolver un preparado comercial, por ejemplo al 10%, se le ha de ionizar a valores de pH elevados o bajos mediante vehículos ácidos o alcalinos. La solución de enrofloxacina inyectable u oral tiene pH de 10.4.

Como ya se mencionó, es importante señalar que la velocidad de paso de un fármaco de un lado al otro de la membrana no depende únicamente de su grado de disociación; la concentración del fármaco también determinará la velocidad de paso del medicamento de un lado al otro de la membrana. Esto se debe al movimiento de las moléculas, característica básica en la materia viva a la temperatura corporal. De ello se deduce que aunque una parte del fármaco regrese, la proporción será menor y el movimiento neto de las moléculas del fármaco será de mayor a menor concentración.

La velocidad de difusión se expresa por la cantidad de fármaco que se difunde a través de la barrera por unidad de tiempo. Teóricamente, se puede calcular la *velocidad de difusión* de un lado a otro de una barrera utilizando la *ley de Fick* para la difusión, que en resumen postula que la velocidad de absorción es directamente proporcional a la superficie de absorción, la concentración y la liposolubilidad de un fármaco, pero es inversamente proporcional al grosor de la barrera y al grado de ionización. La ley se expresa de la siguiente forma:

$$dQ/dt = P\ (C_1 - C_2)$$

A

H_3C N NH$^+$ N F O O$^-$

B

H_3C N NH$^+$ N F O OH

Fig. 4-10. Formas en que se encuentra disociada la enrofloxacina a pH < 8.49 (*A*) y a pH < 2.46 (*B*).

donde:

dQ/dt = moles del fármaco que se difunden por unidad de tiempo
P = coeficiente de permeabilidad
C_1 y C_2 = concentración a un lado y otro de la barrera

P se calcula como sigue:

$$P = \frac{D}{X} A$$

donde:
D = constante de difusión del fármaco
A = área de la barrera
X = grosor de la barrera

A su vez, el coeficiente de difusión será igual a los moles del soluto que se difunden a través del área por unidad de tiempo, dado un gradiente de concentración que se toma como unidad.

El coeficiente de difusión se calcula así:

$$D = \frac{Rt}{N6\pi n} \sqrt[3]{\frac{4\pi N^3}{3MV}}$$

donde:

D = coeficiente de difusión
R = constante de los gases en ergios mol^{-1} $grado^{-1}$ (8 314.3)
t = temperatura absoluta (K)
N = número de Avogadro (6.023×10^{23})
n = viscosidad del medio en poises (P)
V = volumen específico parcial (1 cm^3)
M = peso molecular

El coeficiente de difusión de algunas sustancias normalmente presentes en el organismo se indica en el cuadro 4-1. Es obvio que este coeficiente será menor para sustancias de peso molecular más alto; por ejemplo, si se quiere calcular la velocidad de difusión de la aspirina, del plasma a los tejidos, primero se tiene que calcular su coeficiente de difusión a 37.5°C (310.65 K), tomando en cuenta que la viscosidad del medio es de 0.065 P y que el peso molecular de la aspirina es de 180.16.

Aplicando la fórmula para obtener el coeficiente de difusión, se tiene que:

$$D = \frac{314.3 \times 310.65}{6.023 \times 10^{23} \times 6 \times 3.1416 \times 0.065}$$

$$\sqrt[3]{\frac{4 \times 3.1416 \times 6.023 \times 10^{23}}{3 \times 180.16 \times 1}}$$

$$D = \frac{2\,582\,837.295}{7.3795241 \times 10^{23}} \qquad \sqrt[3]{\frac{7.5687427 \times 10^{24}}{540.48}}$$

$$D = 3.5000052 \times 10^{-18} \times 3 \times 1.4003742 \times 10^{22}$$
$$D = 3.5000052 \times 10^{-18} \times 24103571.01$$
$$D = 8.4362620 \times 10^{-11}$$

Después, el valor de D se integra al calcular P; tomando en cuenta que la barrera mide 0.3 cm de espesor y que la difusión se llevará a cabo en un área equivalente a 5 m^2 (50 000 cm^2):

$$P = \frac{D}{X} A$$

$$P = \frac{8.4362620 \times 10^{-11}}{0.3} \times 50\,000$$

$$P = 2.8120873 \times 10^{-10} \times 50\,000$$
$$P = 0.00001406$$
$$P = 1.406 \times 10^{-5}$$

Cuadro 4-1. Coeficiente de difusión de algunas sustancias normalmente presentes en el organismo

Sustancia	Coeficiente de difusión
Agua	1×10^{-2}
Urea	1×10^{-4}
Cl^-	1×10^{-4}
Na^+	2×10^{-8}
K^+	2×10^{-6}

Finalmente, la velocidad de difusión será:

$$dQ/dt = P\ (C^1 - C^2)\ \therefore$$
$$dQ/dt = 1.4 \times 10^{-5}\ 0.090 - 0.410$$
$$= 0.448 \times 10^{-5} \text{ o } 4.48 \times 10^{-6}$$

Cuando se determina químicamente que la concentración de aspirina en sangre es de 410 µg y en los tejidos de 90 µg después de 1 h de haberla administrado, se deduce que la velocidad de difusión del fármaco de sangre a tejidos 1 h después de su administración es de 4.48×10^{-6} g/s, o sea, el fármaco pasa de sangre a tejidos a razón de 4.48 ng/s. Es necesario puntualizar que la velocidad de difusión es proporcional al gradiente de concentración y que, por tanto, a medida que pasa el tiempo, la velocidad de difusión en gramos/segundo va disminuyendo de manera proporcional al gradiente de concentración y no será constante el valor de 4.48×10^{-6} g/segundo.

En seguida se analizan los puntos más importantes sobre la absorción de medicamentos en forma pasiva, no iónica y por gradientes de concentración.

Los fármacos liposolubles pasarán a todo el organismo en forma más o menos libre y se equilibrarán conforme a relación pKa/pH, perfusión y afinidad por los diversos tejidos. En el caso de tiopental, éter, halotano, etc., la concentración del fármaco únicamente se debe a su grado de afinidad por el tejido y no a su ionización, que podría considerarse mínima o nula. Para definir la concentración de un fármaco liposoluble en dos tejidos, se utiliza el término *coeficiente de partición*. Por ejemplo, el coeficiente de partición del pentrano (un anestésico inhalado) de sangre a grasa corporal es de 250, pues la concentración en equilibrio de pentrano en la sangre es de 1 y en la grasa de 250; esto significa que habrá 250 veces más pentrano en grasa que en sangre cuando se alcance dicho equilibrio.

Desde el año 1902, Overton encontró esta relación, y postuló para los anestésicos que cuanto más liposolubles fueran, más potente sería su efecto depresor del SNC, lo cual sólo es cierto parcialmente, pues no todos los compuestos liposolubles son anestésicos y no todos los compuestos no liposolubles carecen de efectos depresores del SNC, como es el caso de los derivados de la morfina (p. ej., etorfina, fentanilo, etc.). Por otro lado, hay que recalcar que cualquier sustancia requiere cierto grado de hidrosolubilidad, pues de otra manera no podrá disolverse en los líquidos corporales. Éste es el caso del *petrolato* o el *aceite mineral*, que por ser virtualmente insolubles en agua no pueden absorberse y sólo sirven de vehículos en cremas, pastas o como laxantes ablandadores de heces.

Para los fármacos que son ácidos o bases débiles, el grado de disociación determinará su capacidad de difusión y su concentración en los diversos compartimientos orgánicos. Pero es esencial que se tome en cuenta el gradiente de concentración alcanzado por un fármaco para determinar la velocidad de paso de éste a los tejidos; esto es, de un lado a otro de una barrera orgánica. Como ejemplo se presenta el caso de dos preparados de enrofloxacina, y la relación que existe entre la concentración plasmática de estos dos productos y las concentraciones tisulares que alcanzan en pollos de engorda después de una dosis oral de 10 mg/kg; un preparado de enrofloxacina alcanza concentraciones plasmáticas máximas ($Cp_{máx}$) de aproximadamente 3.0 µg/ml; esto permite que en el tejido pulmonar se logren concentraciones máximas de 6.2 µg/ml, garantizando su efecto terapéutico. El otro preparado (no bioequivalente) logra valores de $Cp_{máx}$ de tan sólo 0.5 µg/ml y en el tejido pulmonar de 0.9 µg/ml, con lo que se pronostica un efecto terapéutico muy cuestionable.

En vacas productoras de leche, si no se logran concentraciones plasmáticas adecuadas no se obtendrá una concentración tisular adecuada tampoco. Por ejemplo, se ha encontrado un valor máximo de enrofloxacina en leche de aproximadamente 2.0-3.0 µg/ml luego de la aplicación IM en dosis de 5 mg/kg. Se sabe que la eficacia de la enrofloxacina es afectada por la leche en un 70%; por cierto, es uno de los antibacterianos menos afectados por ella. De ahí que, si se genera una concentración plasmática más baja con un medicamento genérico, se tendrá una concentración de enrofloxacina mucho más baja en leche, con lo que se verá notablemente afectada la eficacia clínica cuando se trata una mastitis. En el estudio que se acaba de describir, el preparado E logrará sólo el 34% de la concentración de enrofloxacina en leche que logra el preparado original, o sea: 0.68 a 1.02 µg/kg. Esta concentración reducida, junto con el bloqueo de la eficacia en leche, puede resultar crítica para la eficacia clínica en muchos casos.

Absorción por procesos activos de transporte

Este mecanismo requiere gasto de energía celular y se realiza a través de las barreras biológicas en contra de gradientes de concentración; es decir, de menos a más concentrado. Las características del transporte activo se resumen así:

1. El fármaco puede transportarse de un lugar de menor concentración a otro de mayor concentración.
2. El sistema de transporte necesita de un transportador o acarreador.
3. El sistema es específico de una sustancia o grupo de sustancias, por lo que puede haber competencia entre varias de ellas, o bien una sustancia facilita el ingreso de otras, actuando como facilitador.
4. El transporte activo requiere energía celular, por ejemplo, trifosfato de adenosina (ATP); por lo tanto, los venenos metabólicos o sustancias inhibitorias bloquearán dicho transporte.

5. El transporte activo es saturable; es decir, al aumentar la concentración de un lado de la barrera con valores arriba de la capacidad de transporte, el sistema se saturará, la velocidad de transporte no podrá seguir una curva exponencial y seguirá una curva asintótica, como se muestra en la figura 4-11.

El transporte activo se presenta en muchos casos de excreción y aún se explora la importancia de este sistema de transporte para la distribución del fármaco en los diversos compartimientos del organismo. El transporte activo se observa durante la penetración de algunos medicamentos simpaticomiméticos al tejido nervioso. Urea, ácido úrico, penicilina, probenecid, aspirina, indometacina y muchos otros fármacos son transportados de la sangre al espacio tubular a nivel de túbulos proximales en la nefrona.

Absorción por difusión facilitada

La velocidad de difusión a veces es mayor de lo esperado y se puede tratar de una absorción facilitada, la cual se explica en términos de un mecanismo activo de transporte, utilizando un componente de la barrera (un transportador o acarreador) pero sin gasto de energía. El complejo fármaco-transportador pasa con mayor facilidad la barrera y se disocia al llegar al otro lado, dejando libre al transportador. Este tipo de difusión se diferencia del proceso activo en que sólo ocurre de mayor a menor concentración.

Los transportadores son muy similares a los receptores; son de carácter proteínico y pueden sufrir bloqueo por antagonistas, de modo que a veces el número de los transportadores se agota y el sistema se satura con altas concentraciones del fármaco. Un ejemplo clásico de difusión facilitada es el ingreso aumentado de pentobarbital (un anestésico barbitúrico usado principalmente en perros) al SNC al administrar conjuntamente glucosa por vía IV. Las consecuencias dependerán de la forma en que el médico veterinario maneje la situación. Si se trata de un perro que está despertando de la cirugía y aún se requiere más tiempo de reposo, el médico puede administrar glucosa (5%) vía IV para volver a anestesiar a la profundidad deseada al paciente, sin recurrir a una cantidad adicional del depresor del SNC. Por el contrario, si la anestesia ya era profunda, la aplicación IV de glucosa podrá inducir una depresión excesiva, incluso letal.



Fig. 4-11. Gráfica de saturación de un fármaco en transporte activo.

Existen otros ejemplos que pueden considerarse de difusión facilitada, como la electroporación. Esta técnica consiste en aplicar en un sitio específico una o varias descargas de alto voltaje, pero con una corriente muy baja (nanoamperios) para producir un cambio en la membrana celular, que permita la entrada del fármaco. Se ha utilizado para el tratamiento de algunas formas de cáncer. El procedimiento es aún experimental y puede tener muchas variantes, dependiendo de la cantidad de electricidad y del medicamento utilizado. La aplicación de electroporación permite, por ejemplo que la bleomicina (agente quimioterapeútico contra el cáncer) ingrese 400-500 veces más a las células. Es posible que algunas variantes de electricidad aplicada tópicamente faciliten el ingreso local de diversos fármacos, como el caso de la matriz cartilaginosa en condrocitos y condroblastos.

Absorción por pinocitosis-exocitosis

En realidad, cualquier célula es capaz de realizar una invaginación que incluya un fármaco para formar una vesícula interna, la cual puede ser digerida en la célula para liberar el medicamento dentro de ella o pasar al otro lado de la barrera por un proceso de exocitosis, que consistirá en la fusión de la membrana para verter su contenido al exterior. Estos procesos requieren una parte de gasto energético continuo y por ello son similares a los activos, son lentos y poco comunes en la absorción de fármacos; sin embargo, en la absorción intestinal, la pinocitosis-exocitosis es de gran importancia. Este proceso de absorción resulta útil sobre todo para el transporte de macromoléculas. Se ha especulado que cuando se identifique con exactitud cuáles proteínas son afines a células específicas (p. ej., las células del cáncer), se les podrá utilizar como transportadores de agentes quimioterapéuticos contra el cáncer. Se sabe que los enterocitos de becerros recién nacidos pueden absorber, en parte por este mecanismo, inmunoglobulinas del calostro; de ahí la importancia de que lo mamen dentro de las primeras horas después del nacimiento. A las 12 h esta propiedad se disminuye drásticamente.

Una variedad modificada de pinocitosis es la capacidad de los liposomas de introducirse en una célula. Esto puede ser de utilidad para algunos casos especiales, por ejemplo, en el tratamiento de la mastitis, en la cual se ha incluido gentamicina en liposomas para lograr una mejor penetración intracelular. Este recurso puede ser de utilidad para el tratamiento de las formas "L" de mastitis por *Staphylococcus aureus*, hasta ahora incurables.

5 Absorción de fármacos

Este capítulo comprende:

Introducción

Ciertos medicamentos se aplican en sitios determinados (piel, vagina, etc.) para que actúen ahí precisamente, sin que se requiera que se absorban. Sin embargo, para que un fármaco actúe o realice su efecto sistémico, debe absorberse y alcanzar concentraciones suficientes en el sitio de acción; por ello, la intensidad del efecto del fármaco está más relacionada con su concentración plasmática que con la dosis administrada. Así, la absorción resulta clave para que el medicamento realice su acción, y depende de la forma de dosificación, las características fisicoquímicas del compuesto y la vía de administración que se utilice. La forma de dosificación se planea conforme a los requerimientos individuales de absorción; es evidente que un fármaco en solución acuosa se absorbe más rápido que una cápsula, un comprimido o una solución oleosa. La velocidad de absorción aumenta si el fármaco es liposoluble, si no se ioniza en solución y si su molécula es pequeña.

La vía de administración puede clasificarse como parenteral y enteral. Con la primera se evita el acceso a las vías gastrointestinales, y la enteral es aquella en que el fármaco se absorbe o deposita a través de la vía digestiva o entérica. A continuación se detallan algunos aspectos de los factores que influyen en la absorción de los medicamentos, considerando como absorción "el movimiento del soluto desde el sitio de administración, a través de una membrana biológica, a la circulación sanguínea o a los capilares linfáticos".

En el cuadro 5-1 se presentan las principales vías de administración de los fármacos y el efecto (sistémico o local) que se obtiene con ellos.

Factores que influyen en la absorción de los fármacos

Los fármacos se absorben o pasan barreras por medio de los diversos mecanismos descritos; sin embargo, es importante señalar que esa absorción también depende de los factores que se describen en los siguientes apartados.

Concentración

Es obvio que un gradiente de concentración adecuado promueve la difusión o absorción de fármacos más concentrados, de modo que en la mayoría de los casos se establece una relación lineal entre concentración creciente y velocidad de difusión (fig. 5-1). Esta relación tiene un límite físico. Esto es, habrá una concentración tal que no aumente la velocidad de absorción, dado que se ha llegado a la máxima capacidad del sitio; de hecho, una concentración desmedida puede causar daño al sitio de aplicación y reducir drásticamente la absorción.

Esta relación no siempre es lineal, como sería ideal, pues a su vez depende de otros factores. Por ejemplo, una sustancia con muy baja hidrosolubilidad no se podrá disolver bien en el contenido gástrico y tenderá a acumularse ahí, alcanzando sólo un mínimo de absorción. La curva tendrá el aspecto que se muestra en la figura 5-1.

Lo mismo sucede cuando la secreción de bilis es errática y favorece un aumento variable de la liposolubilidad de algunos fármacos, según la cantidad de bilis secretada. Otro ejemplo es la capacidad variable de dilución que se observa en fármacos de alta osmolaridad, en

Cuadro 5-1. Relación entre la vía de administración y el posible efecto que se desea

Efecto	Enterales	Parenterales
Local	Gástrica y gastroenteral Bucal (enjuagues) Rectal	Cutánea Mucosas: vesical, uretral, vaginal, óptica, oftálmica, nasal En anestesia local: administración subcutánea de fármacos ionizados, bloqueos e inyección epidérmica Intradérmica, intraarticular, intranasal
Sistémico	Gástrica o gastroenteral Bucal, sublingual Rectal	Cutánea (medicamentos muy liposolubles) Subcutánea Intramuscular Intravenosa Intraperitoneal Intratecal Pulmonar

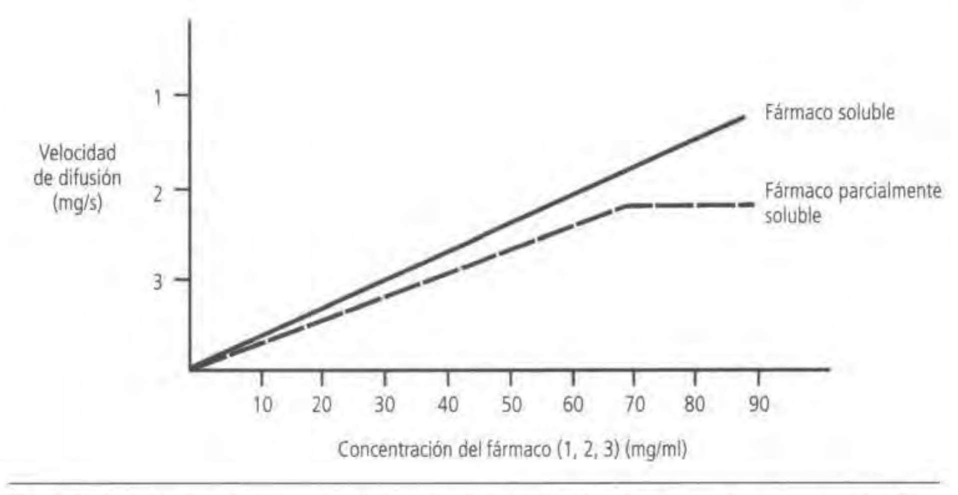


Fig. 5-1. Relación lineal o asintótica de la velocidad de difusión al aumentar la concentración de un medicamento soluble y otro poco soluble.

cuyo caso el medicamento se diluirá a distintos tiempos y la relación no será lineal.

Presentación farmacéutica

La lógica indica que una tableta comprimida tardará más en absorberse que un polvo o una suspensión, si se toma en cuenta que para que el fármaco se absorba o difunda debe estar en solución. Este conocimiento es esencial para formular presentaciones adecuadas con respecto a la prontitud para iniciar con el efecto deseado. No obstante, existen tabletas con dispersantes, capaces de desintegrarse en segundos al contacto con el agua y que, por tanto, se comportan como una solución.

Área de absorción

Resulta evidente que cuanto mayor sea el área de absorción, tanto mayor será ésta. Este conocimiento puede resultar útil para algunos tratamientos como es el caso de la intoxicación del gato con fenol. En este ejemplo, se empapa una toalla con alcohol y se envuelve al gato con ella; con tal procedimiento se utiliza toda la piel como una barrera, a través de la cual se puede captar más rápidamente el fenol, que por diferencia de gradientes de concentración y en función de su liposolubilidad tiende a pasar hacia la toalla empapada en alcohol. Por otro lado, aunque la absorción de la aspirina en animales monogástricos es más eficaz en el estómago, la mayor parte de la dosis se absorbe en el intestino, donde se compensa la ionización aumentada con una gran superficie de absorción. El área pulmonar en un cerdo de 70 kg llega a ser de 100 m^2, y por ello constituye una superficie de absorción muy eficaz para los medicamentos.

Riego del área

Un área irrigada más profusamente será más eficaz para absorber el fármaco desde su sitio de aplicación. Para el caso se puede citar el empleo de vasoconstrictores junto con anestésicos de uso local para reducir la absorción del agente anestésico desde el sitio, fomentando por un lado que aumente el tiempo de la pérdida de la sensibilidad, y reduciendo a la vez la posible toxicosis causada por una absorción rápida. Asimismo, la aplicación vía IM pondrá al fármaco en contacto con una perfusión profusa, equivalente a un promedio de 1 000 capilares por mm^2, por lo que el fármaco tiene que recorrer una distancia mínima para llegar a ellos, mientras que si se inyecta por vía subcutánea, a menudo tendrá que recorrer una distancia mayor para llegar a los capilares. No obstante, en ocasiones una sustancia se absorberá del sitio subcutáneo con igual eficiencia que del sitio IM. Por ejemplo, los preparados de penicilina G en perros se pueden aplicar por la vía SC y lograr perfiles plasmáticos muy similares a los que se logran por vía IM. Por otro lado, se conseguirán concentraciones mayores si la penicilina se inyecta por vía IM en la tabla del cuello que en la grupa (músculos glúteos), dado que el porcentaje de grasa es menor en el cuello.

Motilidad gástrica

La absorción a partir del estómago por lo general es de poca importancia. El vaciamiento de dicho órgano resultará clave para determinar la velocidad de paso del fármaco al intestino, de donde se absorberá. En animales monogástricos, la comida grasosa retarda ese vaciamiento, mientras que el agua lo acelera. El intestino es más importante que el estómago en términos de

absorción, debido a su extensa superficie de contacto vía microvellosidades.

Disolución de la forma farmacéutica y unión inespecífica

Si el fármaco es dosificado en forma de una tableta muy compacta por compresión, la velocidad de disolución en los jugos gastrointestinales será muy baja, y por ello el gradiente de concentración del medio que contiene la parte del fármaco que se está disolviendo será escaso respecto a la sangre; por lo tanto, la velocidad de absorción es reducida. Este principio de baja disolución se puede utilizar para retardar la absorción de medicamentos a cualquier nivel; por ejemplo, la penicilina G procaínica en monoesterato de aluminio se absorbe lentamente, pues el vehículo se disuelve de manera muy gradual y este efecto da por resultado valores sanguíneos prolongados, aunque no muy altos. Así se han logrado preparados de ivermectina de larga acción, con los que se obtienen concentraciones plasmáticas terapéuticas durante dos a tres meses (y no sólo un mes, como ocurre con el preparado común).

La absorción de un fármaco puede retardarse por la unión inespecífica del medicamento con glucoproteínas y glucosaminoglucanos que estén presentes en el sitio de aplicación del fármaco; por ejemplo, se sabe que las secreciones del epitelio gastrointestinal contienen muchos sitios de unión para diversos medicamentos, y por ello en algunos casos se pueden administrar compuestos de amonio cuaternario farmacológicamente inactivos, para ocupar esos sitios de unión y permitir una absorción más libre de un determinado fármaco.

Si se requiere un aumento en la velocidad de absorción, se puede utilizar una forma farmacéutica que promueva la disolución; aún más, es factible utilizar un medicamento altamente liposoluble para promover su absorción. Por ejemplo, se acostumbra usar dimetilsulfóxido (DMSO) para acarrear otro fármaco cuando la aplicación es cutánea, porque el DMSO se absorbe rápidamente por la piel. Por ello se le combina con otros medicamentos (como la griseofulvina) para promover su absorción aprovechando la velocidad de difusión del DMSO a través de barreras biológicas. Existe un amplio campo de estudio en la farmacología veterinaria para mejorar las presentaciones farmacéuticas y la absorción de muchos medicamentos. Por ejemplo, la biodisponibilidad de la oxitetraciclina en el ser humano al ingerir una cápsula es del 50%. En pollo de engorda sólo es del 20%. Una oxitetraciclina protegida para evitar su quelación con iones bivalentes y trivalentes y que se disolviera en el duodeno por la presencia de un pH alcalino seguramente brindaría mayores biodisponibilidades.

Efecto Donnan

Este efecto consiste en la capacidad de algunas moléculas cargadas electroquímicamente de aumentar o disminuir la velocidad de absorción; si la molécula es aniónica y se encuentra a un lado de la barrera (impermeable a esa molécula), entonces atraerá moléculas de un medicamento, siempre y cuando éste sea catiónico, y aumentará la velocidad de absorción. Por el contrario, si el fármaco es aniónico, retardará la absorción por un efecto de repulsión de cargas. Esta acción puede aplicarse en la manufactura de medicamentos para promover o retardar su absorción. El efecto Donnan se esquematiza en la figura 5-2.

Vías enterales

El aparato digestivo es la vía de administración más utilizada, tanto para lograr un efecto local, como para obtener un efecto sistémico. Las presentaciones farmacéuticas pueden ser polvos, tabletas, bolos, cápsulas, suspensiones, emulsiones, soluciones, tinturas, extractos, jarabes y supositorios.

Vía oral (VO)

De las vías enterales, la oral (*per os;* VO; PO) es la más utilizada, y sus principales ventajas son:

- Facilidad y conveniencia de administración
- Bajo costo
- Seguridad

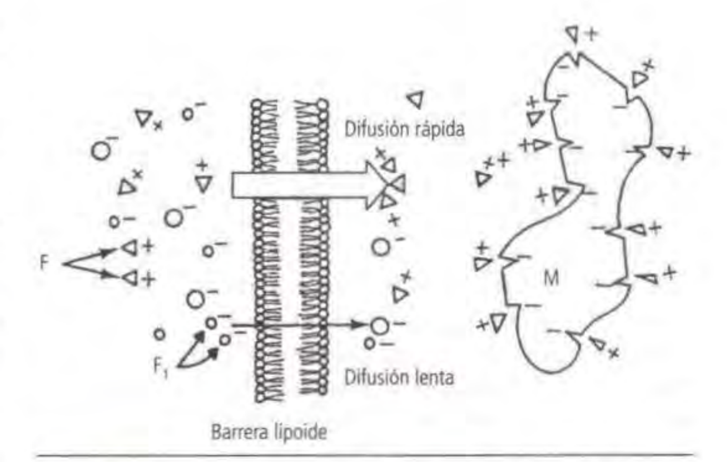


Fig. 5-2. Representación gráfica del efecto Donnan para la difusión de un fármaco. M = macromolécula cargada que no atraviesa la barrera; F = medicamento con carga opuesta a la carga de la macromolécula y cuya velocidad de absorción se ve acelerada; F_1 = fármaco de carga igual a la propia de la macromolécula y cuya velocidad de absorción disminuye.

Los pacientes aceptan bien la medicación oral, ya que la técnica en sí es indolora y no se requiere personal capacitado para su aplicación. La comodidad y el bajo costo de este método con respecto a otras formas de tratamiento se hacen más evidentes en el caso de medicamentos que deben administrarse varias veces al día. La mayor seguridad de la vía oral se debe a que la absorción del fármaco es relativamente lenta y por ello es poco probable que se alcancen con rapidez valores sanguíneos altos, a diferencia de lo que ocurre cuando la administración es por cualquier vía parenteral, como inyección intramuscular o intravenosa. Además, la posibilidad de reacciones alérgicas es menor, especialmente las de carácter grave. Sin embargo, la vía oral tiene algunas desventajas, como:

- Necesidad de cooperación del paciente para una terapéutica óptima
- Posibilidad de que la absorción se retarde (en promedio un mínimo de 30 a 60 min)
- Posibilidad de que la dosis y por tanto la absorción sean incompletas debido a las características individuales de ingestión de agua y alimento cuando estos se utilizan como vehículo para administrar el fármaco
- Posibilidad de que ocurra también inactivación metabólica por la formación de complejos antes de que el medicamento tenga oportunidad de alcanzar la circulación sistémica

Estas limitaciones de la vía oral generan variabilidad en la respuesta clínica. A menudo se pondera que los animales enfermos beben y comen menos que los sanos, y que en el caso de cerdos y aves esto puede limitar la dosis lograda. Por ejemplo, si una piara es afectada por *Actinobacillus pleuroneumoniae*, se reducirá en 70-80% su consumo de agua. Por lo tanto, la medicación vía oral será poco o nada eficaz, y se deberá recurrir a la vía parenteral. Los clínicos dedicados a las aves no deberán realizar cálculos de dosificación con respecto al consumo de agua normal, sino al consumo que se presenta en cada una de las enfermedades y considerando múltiples factores, como cantidad de sales en el alimento, temperatura ambiental (las aves consumen 7-9% más de agua cuando aumenta la temperatura arriba de los 21°C), calidad del agua, etcétera.

El fármaco administrado por vía oral puede absorberse a todo lo largo del tubo digestivo, aunque el grado relativo de contacto con la mucosa determinará la cantidad de captación en cada segmento. Las variables que afectan la absorción incluyen: duración de la exposición, concentración del medicamento y superficie disponible para la absorción. En condiciones normales, la mucosa oral y la esofágica están expuestas demasiado brevemente al fármaco durante el proceso de deglución como para que ahí se produzca un absorción importante. Por lo general, el colon tiene un cometido limitado en la absorción de medicamentos administrados por vía oral, porque éstos casi nunca llegan a él en concentraciones significativas; por consiguiente, la mayor parte de la absorción de los medicamentos ocurre en el estómago y sobre todo en el intestino delgado, particularmente en el duodeno.

Influencia del pH

La absorción se favorece cuando los fármacos que se ingieren son liposolubles. En el caso de los electrólitos débiles, el medio que los rodea afecta su grado de ionización y, por lo tanto, su absorción. Debido a que las concentraciones de iones hidrógeno varían en el estómago y en el intestino, ambas estructuras parecen cualitativamente distintas en relación con su capacidad para absorber medicamentos. Casi todos los fármacos ácidos se absorben eficazmente de la mucosa gástrica, y los medicamentos alcalinos se ionizan menos en el intestino, de donde se absorben mejor.

Características de las vías gastrointestinales y la absorción de fármacos

La cavidad oral se encuentra recubierta por un epitelio compuesto por varias capas de células cuya función, junto con las glándulas salivales, es humedecer el alimento seco e iniciar la digestión. El pH de la saliva es ligeramente alcalino. Como resultado de dichas secreciones, el medio externo de las células epiteliales posee un pH ligeramente ácido, constituido básicamente por agua. La absorción se facilita por la rica vascularización, la finura del epitelio y el pH externo de la mucosa oral; sin embargo, la absorción de medicamentos es escasa en la mucosa oral, debido sobre todo a que es difícil mantener soluciones en contacto con ella por tiempo prolongado, particularmente en medicina veterinaria.

Después de la cavidad oral, el "canal" se transforma en un tubo que se extiende desde la laringe hasta el ano y que en toda su extensión se encuentra rodeado por cuatro capas concéntricas de tejido: mucosa, submucosa, muscular y serosa.

A su vez, la mucosa está integrada por tres componentes: un epitelio superficial formado por una capa simple de células, la *lámina propia* de tejido conectivo, vasos sanguíneos y linfáticos, y una más interna de fibras musculares.

El epitelio superficial de la mucosa gástrica, a diferencia de la cavidad oral, no es liso, y contiene muchos pliegues que aumentan el área total disponible para la absorción.

La función básica del estómago es actuar como reservorio para el alimento y ayudar en su digestión por

medio de la secreción de ácido clorhídrico y pepsina. Aunque el estómago no es un órgano básico para la absorción, su gran aporte sanguíneo, combinado con el potencial de contacto prolongado de un fármaco con la gran superficie epitelial, son factores que promueven la absorción. Las variables que determinan la magnitud de la absorción gástrica incluyen el tiempo que la sustancia permanece en el estómago y el pH del medicamento.

La velocidad con que el estómago vacía su contenido al intestino delgado depende del volumen, la viscosidad y los constituyentes de ese contenido, así como de la actividad física, la posición del cuerpo y el medicamento de que se trate. Por ejemplo, la posición de recumbencia sobre el lado izquierdo en animales monogástricos parece disminuir la velocidad de vaciamiento del estómago, en comparación con lo que ocurre al echarse del lado derecho. La presencia de grasa en el contenido gástrico también disminuye la velocidad del vaciamiento, en comparación con el contenido de carbohidratos. Por lo anterior, cabe mencionar que sólo cuando se ingiere o administra un fármaco con agua y el estómago está relativamente vacío es posible afirmar que llegará rápidamente al intestino delgado. No obstante, hay medicamentos que no se comportan típicamente. Por ejemplo, el florfenicol (agente antibacteriano) se absorbe mejor en presencia de alimento. La griseofulvina se absorbe mejor si el alimento contiene mucha grasa. El ketoconazol es 110% biodisponible con respecto a la vía IV.

La vía oral presenta algunas desventajas:

- Excesiva destrucción de varios fármacos por el pH ácido, por la acción de enzimas digestivas o de las bacterias del rumen
- Formación de complejos (inactivos) de baja o nula absorción
- Formación de precipitados en el líquido gastrointestinal
- Posibilidad de que el fármaco irrite la mucosa gástrica
- Tiempo de absorción poco predecible (tiempo de vaciamiento, motilidad gastrointestinal, etc.)
- Eficacia reducida en situaciones de urgencia
- Sabor desagradable de algunos medicamentos
- Imposibilidad de emplear en pacientes inconscientes, con obstrucciones del esófago o que presenten vómito

Muchas de las desventajas de la administración oral se pueden contrarrestar de diversas maneras; por ejemplo, la destrucción o precipitación del fármaco o la formación de complejos en el estómago disminuyen si se utilizan tabletas con capa entérica, cápsulas acidorresistentes, recubrimientos con polímeros y otras formas de blindaje. La irritación gástrica se reduce al administrar los fármacos agresivos a la hora de la comida, aunque, si lo que se desea es obtener una absorción rápida, el medicamento debe proporcionarse cuando el estómago se encuentra vacío, dando gran cantidad de agua para disolverlo y así llevarlo pronto hacia el intestino.

Efecto de la presentación del fármaco en la absorción por vía enteral

Idealmente, un medicamento debe producir una rápida concentración plasmática, y después se proporciona una cantidad adicional para mantener esa concentración durante cierto tiempo; con ese fin se crearon las presentaciones de "acción prolongada".

Es evidente que después de la administración de fármacos por la vía oral, es necesario que se disuelvan antes de poder ser absorbidos. Por ello, la velocidad de absorción de los medicamentos en forma sólida está determinada por la velocidad a la que se disuelven en el líquido intestinal.

Algunos de los factores que afectan la velocidad de disolución son:

- Solubilidad, tamaño de las partículas, forma de cristal y tipo de sal del fármaco
- Velocidad de desintegración de la presentación sólo en las vías gastrointestinales finales
- pH, motilidad y alimentos que se encuentren presentes en el tubo digestivo

El primer paso en la disolución es la desintegración de las presentaciones para vía oral (tableta, cápsula, gránulos) para liberar las partículas primarias del medicamento. Por lo general se incluyen varios excipientes en la manufactura de un fármaco con objeto de promover la desintegración y dispersión de las partículas; si algo impide la desintegración, la absorción del medicamento se reduce. La disolución de las partículas de un fármaco ocurre a través de un mecanismo de difusión limitada; la capa de difusión que rodea a cada partícula se satura muy rápidamente con las moléculas del medicamento que escapan del sólido. Debido a que la saturación de la capa de difusión ocurre mucho más rápidamente que en el caso de la difusión desde esta capa al resto de la solución, el proceso completo se lleva a cabo a una velocidad no mayor que la de difusión del fármaco. Sin embargo, es factible utilizar varios métodos para acelerar la velocidad de disolución, y ya que la superficie total de las partículas determina el área disponible para difusión, cuando se realiza un proceso de micronización para reducir el tamaño promedio de las partículas se promueve la solubilización. Por ejemplo, un decremento de 85% en el tamaño de las partículas, con un aumento compensatorio en el número de éstas, aumen-

tará al doble la velocidad de disolución; otro enfoque útil es la manufactura de medicamentos en forma de sales hidrosolubles.

El proceso de disolución puede considerarse un factor limitante cuando se requiera que el fármaco en solución produzca efectos sistémicos rápidos. Las diferencias en la velocidad de absorción entre dos formas de dosificación son tan evidentes, que se manifiestan en clínica. En el caso de la aspirina, su concentración en el plasma 30 min después de su administración puede ser dos veces más alta en el caso de una presentación en solución que cuando se administra en forma sólida de tableta. No está claro si esta diferencia se debe solamente a la disolución del medicamento o también a otros factores, como el vaciamiento gástrico más rápido típico de los líquidos.

La influencia de la forma de dosificación sobre la absorción de un fármaco se puede aprovechar de manera benéfica; por ejemplo, algunos medicamentos (como la eritromicina) son inestables a un pH bajo, y otros (como el cloruro de amonio) son irritantes para la mucosa gástrica; para evitar la liberación de estos medicamentos en el estómago, frecuentemente se preparan en forma de tabletas recubiertas con una capa llamada entérica, que es una película de goma o algún polímero sustituto. Esta cubierta es insoluble en condiciones ácidas, pero se degrada en un ambiente más alcalino, lo cual permite la desintegración de la tableta en el intestino delgado. Aunque estos preparados son muy convenientes, su utilidad se ve sujeta a las reacciones del paciente, ya que no puede iniciarse la absorción de los fármacos sino hasta que la tableta pasa al duodeno, por lo que el tiempo requerido para el tránsito gástrico se convierte en una importante variable. El paso de una sola tableta no solubilizada del estómago al intestino es un acontecimiento fortuito, que puede ocurrir en unos cuantos minutos o hasta después de seis horas.

Una alternativa es la elaboración de esferas de medicamento que se disuelvan a diferentes velocidades en virtud de sus varias capas. La ventaja de estos productos es que las fluctuaciones de las concentraciones sanguíneas son más pequeñas en el intervalo entre dosis. Debido a que los productos de liberación sostenida contienen varias dosis convencionales del medicamento, existe el peligro de que una liberación genere concentraciones tóxicas no esperadas; por otro lado, una liberación desordenadamente lenta o incompleta puede dar lugar a una terapéutica farmacológica insuficiente o inadecuada.

Superficie de la mucosa

Una segunda gran diferencia entre la absorción en el estómago y en el intestino delgado se relaciona con la superficie intraluminal, que es donde se realiza el proceso de absorción de los fármacos. Aparte de las irregularidades de la mucosa (rugosidades), el revestimiento interno del estómago es relativamente más parecido a un saco liso, mientras que la mucosa intestinal está perfectamente adaptada para la absorción. Los pliegues de Kerckring, las vellosidades y las microvellosidades contribuyen y se combinan para incrementar 600 veces la superficie absorbente. Si se considera que el intestino delgado de un cerdo de 70-80 kg tiene unos 280 cm de largo y 4 cm de diámetro, con esto se tendrán aproximadamente 200 m^2 para la absorción de medicamentos. La relación superficie/volumen en el intestino delgado es tan alta que hasta 99% de los fármacos ionizados puede absorberse con eficacia (cuadro 5-2).

Otras vías enterales

La mucosa oral y la rectal se eligen en ocasiones como lugar para la absorción de medicamentos. La administración sublingual, en la que se permite que una tableta se disuelva por completo en la cavidad oral, aprovecha la permeabilidad del epitelio oral y se le prefiere para unos cuantos fármacos, como la nitroglicerina en el ser humano. En veterinaria no se utiliza; aunque también se puede colocar la tableta entre la encía y el carrillo, no se le contempla como sitio de absorción, sino como sitio de depósito de ciertas pastas, por ejemplo de antiparasitarios.

Cuadro 5-2. Manera en que aumenta la superficie del intestino delgado

Estructura	Aumento en superficie (en relación con el cilindro)	Superficie (m^2)
Área de un cilindro simple (4 cm de diámetro por 2.8 m de largo en el ser humano)	1	3.3
Pliegues de Kerckring	3	10
Vellosidades	30	100
Microvellosidades	60	200

La mucosa oral y la intestinal no difieren cualitativamente como superficies de absorción, y se ha demostrado que ocurre una absorción similar de muchos fármacos. Una razón para escoger la vía sublingual es evitar la destrucción de los medicamentos, debido a que se evitan la acidez gástrica, el paso por el rumen y las enzimas intestinales y hepáticas. La absorción sublingual puede ser, en suma, más eficaz para algunos fármacos que la intestinal. Sin embargo, aún no se diseñan pastas que permanezcan el tiempo suficiente en el hocico de los animales.

Cuando no es factible emplear otras vías entéricas, se puede elegir la administración rectal, principalmente en casos de pacientes en estado inconsciente o con náusea y vómito. Aunque una fracción significativa del medicamento absorbido entra en la circulación sin tener que pasar a través del hígado, casi nunca se puede predecir la absorción. Es posible administrar por vía rectal algunos fármacos que irritan la mucosa gástrica, pero en otros casos la sensibilidad rectal evita la administración por esta vía.

Por lo común, los medicamentos administrados por vía rectal son supositorios con vehículos que se derriten a la temperatura corporal. Esta vía, sobre todo utilizada en perros y gatos, se usa poco en medicina veterinaria, dado que se requiere la cooperación del paciente para que el supositorio permanezca el tiempo adecuado en el recto. No obstante, en ciertas circunstancias se prefiere la vía rectal, como es el caso de la administración de diazepam para controlar convulsiones epilépticas en perros y gatos pequeños, aunque la biodisponibilidad del fármaco se reduce, por lo que se debe aumentar la dosis en un 40 a 60 por ciento.

Vías parenterales

Pulmonar

Si se considera el profuso riego del pulmón y que la barrera alveolar sólo tiene de 0.5 a 1 μm de grosor, entonces se deduce por qué la membrana alveolar es una vía de entrada importante para algunos medicamentos y para muchas sustancias tóxicas. A pesar de que el revestimiento alveolar es muy permeable, sólo es accesible para dos tipos de compuestos. Los primeros son aquellos que se encuentran en estado gaseoso, como los gases terapéuticos, ejemplificados por monóxido de carbono, los anestésicos inhalados y varios disolventes orgánicos volátiles; estos compuestos llegan a la sangre gracias a sus altos coeficientes de partición lípido-agua y a su pequeño tamaño molecular, por lo que están suficientemente divididos para alcanzar las partes más profundas del árbol respiratorio. La segunda categoría de compuestos que penetran la membrana alveolar se describen colectivamente como aerosoles; este término se refiere a una suspensión en el aire de partículas sólidas o líquidas, tan pequeñas que no caen fácilmente con la fuerza de la gravedad. Estas partículas, cuyo diámetro es mayor de 10 μm, se depositan principalmente en la porción nasal, mientras que las que miden menos de 2 μm penetran mucho más profundamente en el aparato respiratorio antes de depositarse; para que lleguen en cantidad suficiente a los conductos alveolares es probable que deban tener un diámetro de menos de 1 μm. Los aerosoles se pueden utilizar para administrar fármacos que actúan de manera local en el pulmón. Además, en este diámetro se incluyen bacterias, virus, humo, polen, aerosoles y polvo. Cualquier material dividido con esa finura llegará, al ser inhalado, a alguna porción del árbol respiratorio, donde hará efecto al sedimentarse o precipitarse. La mayor parte de los aerosoles están constituidos por una mezcla de partículas de distintos tamaños. Las partículas relativamente grandes (de más de 4 μm) chocan en los bronquiolos terminales y en las ramas menores del árbol respiratorio y son retiradas de los pulmones por una capa de moco que los cilios de la mucosa se encargan de mover constantemente hacia la faringe. Las partículas más pequeñas que llegan a los sacos alveolares pueden absorberse hacia la corriente sanguínea a través del revestimiento celular por un proceso de fagocitosis, o se les acarrea en una capa acuosa que recubre las células alveolares hasta los bronquiolos terminales, donde se unen a la capa mucosa. Cuando todos los factores anteriores se combinan, se aprovecha a los pulmones como el área de absorción más eficaz del cuerpo, donde se calcula que un cerdo llega a tener hasta 100 m^2 de superficie de absorción. En la actualidad se está desarrollando rápidamente la tecnología de aerosoles en nanopartículas, las cuales pueden llegar más profundo en los pulmones y actuar a ese nivel o absorberse. De esta forma se podrán dosificar inmunomoduladores, broncodilatadores, antibacterianos, etcétera.

Intravenosa (IV)

La administración de medicamentos al torrente sanguíneo por inyección directa o a través de venoclisis resulta particularmente útil cuando se desean efectos inmediatos, concentraciones sanguíneas exactas o una gran velocidad de presencia del fármaco en la sangre. En virtud de que se evita la absorción, la inyección intravenosa obvia los retrasos y las variaciones en la respuesta a un medicamento, como sucede con otras formas de administración. La dilución rápida de los fármacos en la sangre también permite el suministro de compuestos o soluciones demasiado irritantes por otras vías.

Por lo general, cuando se aplican medicamentos por la vía IV, se prefiere hacerlo lentamente, durante 1-3 min, que es más o menos el tiempo que requiere la

sangre para completar su circulación a través del organismo en un perro (ese tiempo es de 5-7 s en caballos y bovinos). Este procedimiento evita la presentación temporal de grandes concentraciones del fármaco y permite suspender la administración en caso de que se observe un efecto indeseable durante el proceso de la inyección, aunque existen excepciones, pues para inducir anestesia con barbitúricos la administración de la mitad de la dosis debe ser rápida a fin de evitar los problemas de excitación que se presentan durante la etapa de inducción cuando el fármaco se aplica con lentitud.

Entre las desventajas de la vía IV se incluyen las siguientes:

- Un una vez que se ha inyectado el medicamento, poco o nada se puede hacer para retirarlo de la corriente sanguínea; en cambio, cuando ocurre una respuesta adversa al medicamento administrado por otra vía, en ocasiones es posible retardar la absorción, e incluso puede prevenirse.
- A menudo, las reacciones tóxicas a los fármacos que se suministran por vía IV son instantáneas y graves; las respuestas anafilácticas ocurren con más frecuencia debido a la reacción masiva antígeno-anticuerpo que se provoca.
- Otras complicaciones de la inyección IV incluyen vasculitis y embolias (ambas por irritación inducida por el medicamento, por microtrombos en la solución inyectada, o por traumatismo con la aguja).
- La hiperpirexia consiste en el aumento de la temperatura corporal como consecuencia de la presencia de pirógenos en el producto inyectado, como es el caso de los lipopolisacáridos bacterianos.
- También puede ocurrir inoculación de agentes patógenos contaminantes que produzcan infecciones, y se pueden formar hematomas por extravasación en la piel del área de inyección.

Se puede utilizar la venoclisis cuando se administran fármacos que tienen vida media muy corta o margen de seguridad muy estrecho; así se asegura la biodisponibilidad del medicamento, como en los antibacterianos, en cuyo caso se desea obtener una concentración mínima inhibitoria exacta y constante.

Intramuscular (IM)

A menudo se selecciona la vía IM para administrar medicamentos que no pueden darse por vía oral en virtud de su absorción lenta y variable, o por el alto porcentaje de inactivación del fármaco (p. ej., por microorganismos del rumen) o debido a escasa cooperación del paciente.

La velocidad de absorción de un fármaco depositado por vía intramuscular depende de los mismos factores que influyen en la asimilación gastrointestinal, y entre ellos están: el coeficiente de partición lípido/agua, grado de ionización, tamaño molecular, etc. Sin embargo, a pesar de estos factores muchos fármacos se absorben casi a la misma velocidad. La única barrera que separa al medicamento ahí depositado de la corriente sanguínea es el endotelio capilar, una membrana multicelular con grandes poros (80 Å de diámetro). Muchas sustancias hidrosolubles pueden entrar en el compartimiento vascular a través de estos poros, e incluso se pueden absorber algunas proteínas, y no es extraño que el principal determinante de la velocidad de absorción de un fármaco sea el grado de perfusión sanguínea del tejido. Por ello, los músculos con altas perfusiones sanguíneas tienen tasas de absorción más rápidas que los músculos con menor perfusión. En muchos de los casos, se requieren de 30-60 min para que se alcance el efecto máximo del medicamento, aunque según la preparación del fármaco se puede controlar hasta cierto grado este periodo de latencia.

Entre las ventajas de la administración IM están:

- Cuando el animal hace ejercicio se acelera de manera notable la absorción por estímulo de la circulación local, y a la inversa, se puede disminuir la absorción si se aplica hielo (en casos de urgencia) o de torniquetes.
- Con la excepción de unos cuantos medicamentos que son insolubles al pH de los tejidos, la absorción a partir de inyecciones intramusculares es rápida y completa.
- Se han desarrollado formas de dosificación que permiten la liberación prolongada y constante de los fármacos; este tipo de preparados están hechos con sales insolubles, se expenden en vehículos oleosos, o existen en ambas presentaciones. Tal es el caso de la penicilina procaínica suspendida en aceite de cacahuate o en monoesterato de aluminio.
- Por esta vía, se pueden administrar volúmenes relativamente grandes.
- La presencia de un vasoconstrictor (p. ej., adrenalina) puede disminuir la absorción de un anestésico local y aumentar notablemente la duración de su efecto.

Algunas desventajas de la vía IM son:

- El dolor en el sitio de inyección es frecuente, y algunos medicamentos (como el cloranfenicol y las tetraciclinas) son demasiado irritantes para ser administrados de esta manera, por lo cual a algunos preparados se les añade un anestésico local.
- No todos los fármacos se hallan biodisponibles por completo a nivel sistémico cuando se les administra por vía IM; tal es el caso del diazepam, digoxina y dife-

nilhidantoína, que se absorben de forma incompleta, mientras que gentamicina y kanamicina están totalmente disponibles a nivel sistémico en perros. La sal de un antibiótico puede tener biodisponibilidad muy distinta; tal es el caso de la sal sódica de cefalexina, que se absorbe más eficazmente que la sal de lisina del mismo fármaco.

Subcutánea (SC)

La inyección de medicamentos en el tejido conectivo subcutáneo es un método muy utilizado para el suministro de fármacos con volúmenes variables. Se pueden administrar 500 ml de un líquido (como solución salina a temperatura corporal) en diversos sitios para hidratar a un perro (hipodermoclisis), o bien, volúmenes de 20 ml de algunos antiparasitarios en bovinos, o unos cuantos mililitros de fenilbutazona en caballos. La absorción subcutánea es similar a la del músculo en reposo y el inicio de los efectos puede llegar a ser comparable. Al igual que en la administración intramuscular, se puede retardar la absorción al reducir el flujo sanguíneo, ya sea presionando o enfriando el área. También es una estrategia común la interrupción farmacológica de la circulación con vasoconstrictores, sobre todo en la anestesia local. Otra modalidad de administración vía SC es la implantación subcutánea, a través de la cual se pueden insertar medicamentos comprimidos en gránulos (pellets), que en ocasiones están mezclados en una matriz de material insoluble, lo que brinda una liberación casi constante del fármaco durante semanas o meses. Con este método se han suministrado con éxito testosterona, varios anticonceptivos progestágenos y hormonas que estimulan el crecimiento de los animales. Se ha postulado que para que la absorción a partir de implantes sea homogénea durante todo el tiempo, éstos deben tener la forma de discos aplanados. En la actualidad también se empieza a utilizar esta vía para implantar microchips con fines de identificación de animales domésticos y fauna silvestre.

También se puede lograr una absorción lenta con el uso de formas de dosificación especiales, como las descritas para las inyecciones intramusculares. En ocasiones, cuando se escoge la administración subcutánea para un efecto sistémico, resulta aconsejable acelerar la absorción del compuesto, lo cual se puede lograr dando masaje o calentando el tejido, lo que promoverá la absorción por un aumento de la circulación local. El masaje en el sitio de inyección ayudará también a extender el medicamento, incrementando así el área de absorción. Asimismo se puede lograr este efecto administrado conjuntamente hialuronidasa, enzima que degrada la matriz mucopolisacárida del tejido conectivo.

Algunas ventajas de la vía SC son:

- A través de esta vía es considerable la diseminación de la solución acuosa, y en ocasiones se utiliza hialuronidasa para inyectar grandes volúmenes de líquido, sobre todo en situaciones en que es difícil o imposible la administración intravenosa continua.
- En animales de piel laxa se puede recurrir a la intradermoclisis en los sitios donde la piel se encuentre más laxa, como el cuello de algunos perros. Lo que se suministra son líquidos y electrólitos, que deben ser estériles y encontrarse a la temperatura del cuerpo.

Una desventaja de esta vía es que no permite administrar soluciones irritantes; en ese caso se prefiere la vía IV, para aprovechar la capacidad amortiguadora de la sangre.

En la figura 5-3 se presentan los valores plasmáticos de un fármaco hipotético después de la administración por las vías intravenosa, intramuscular y subcutánea.

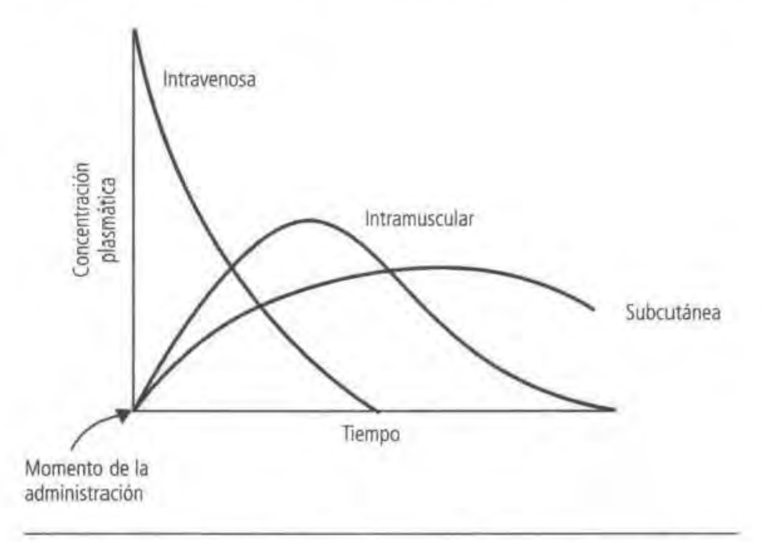


Fig. 5-3. Valores plasmáticos de un mismo medicamento administrado por las vías intravenosa, intramuscular y subcutánea.

Otras vías parenterales

Intraarterial

Esta vía se utiliza cuando se desea un efecto localizado en un órgano o área del cuerpo. Los ejemplos más comúnmente encontrados son la inyección de sustancias radiopacas para fines diagnósticos y la administración de agentes antineoplásicos para el control de tumores localizados.

Intraperitoneal

La infusión de líquidos por vía intraperitoneal es un sustituto útil de la hemodiálisis en el tratamiento de intoxicación farmacológica. En animales experimentales se utiliza regularmente la inyección intraperitoneal, aunque existe el riesgo de infección y de causar lesiones a órganos internos.

Todas estas técnicas especializadas de inyección son peligrosas para el paciente, y deben llevarse a cabo sólo cuando se requiera y por personal calificado.

Intracardiaca

Aunque peligrosa, esta vía puede llegar a ser útil para la aplicación de estimulantes cardiacos durante fibrilaciones ventriculares o en el paro cardiaco.

Intratecal

La inyección intratecal se realiza en el espacio subaracnoideo a nivel lumbar o en la cisterna magna, requiere de una asepsia total y el medicamento no debe ser irritante. Esta vía de administración se utiliza principalmente en la quimioterapia de las enfermedades bacterianas del SNC y en la introducción de medios de contraste con fines diagnósticos.

Epidural o extradural

Este tipo de inyección es eficaz en la administración de anestésicos locales con objeto de inducir anestesia de la región inervada por las eminencias espinales de la región lumbosacra y sacrococcígea. Las soluciones no deben contener adrenalina, pues en caso contrario se produce daño medular por isquemia.

Paravertebral

La inyección paravertebral se utiliza como una forma de bloqueo de la conducción de los nervios espinales lumbares. Consiste en inyectar anestésico local en los espacios interespinales primero, segundo y tercero de las vértebras lumbares, a nivel de las apófisis transversas, principalmente en caballos. En este caso, sí se puede acompañar de adrenalina para prolongar el efecto anestésico.

Vías de administración local

Aplicación cutánea

La piel está integrada por células epiteliales y funcionalmente es una estructura que consta de un *estrato córneo* muerto y de una capa subyacente de células vivas llamada *estrato germinativo*. El estrato córneo está formado por hileras de células unidas entre sí con gran fuerza y que constituyen una membrana densa, cuyos espacios intercelulares son submicroscópicos. La función de la piel como barrera para el movimiento de solutos reside casi por completo en su capa de células muertas. Por lo general la absorción es muy escasa, aunque si el soluto logra pasar a través de ella ya no existe impedimento alguno para su absorción, ya que el tejido subyacente, la dermis, está muy irrigada por capilares linfáticos y sanguíneos.

El paso de agentes químicos por la piel se realiza por una simple difusión pasiva. Sin embargo, aunque la piel es una barrera eficaz para el transporte de casi todas las sustancias, existen otras que sí la pueden penetrar, como es en el caso de algunos metales pesados (p. ej., mercurio). De hecho, el contacto dérmico es la principal vía de intoxicación en el caso de insecticidas como paratión, malatión, disolventes, etc., debido a su absorción percutánea cuando llegan a contaminar la piel o la ropa.

Al aplicar medicamentos en la piel, se espera que produzcan su efecto sólo en el área de aplicación, pero no se debe olvidar que la piel no es una barrera absoluta y que puede existir cierto grado de absorción del medicamento, el cual puede ocasionar efectos sistémicos, algunas veces tóxicos, como sucede con el ácido tánico y los insecticidas organofosforados y organoclorados. La penetración de los fármacos a través del epitelio es fuertemente condicionada por el grado de queratinización.

Los factores que influyen en la absorción de medicamentos a partir de la piel (absorción percutánea) son:

- Velocidad de disolución del medicamento
- Liberación del fármaco desde el vehículo que lo transporta (petrolato, almidón, etc.)
- Velocidad de paso a través de la capa queratinizada, lo que a su vez depende directamente de la liposolubilidad del compuesto

Es evidente que habrá también notables diferencias en la capacidad de absorción percutánea entre especies; en orden descendente los animales con mayor capacidad de absorción percutánea son rata, conejo, cobayo, gato, caballo, vaca, ovino, caprino, perro y cerdo.

Algunos medicamentos se aplican en la piel para que se absorban y produzcan un efecto sistémico, como es el caso de algunos ectoparasiticidas organofosforados como el fentión en gotas (Tiguvon). Otros fármacos, como los antihelmínticos, los antifungales y algunos antiinflamatorios esteroides se están estudiando para administrarlos por vía cutánea, utilizando vehículos altamente liposolubles y de rápida absorción percutánea, como dimetilsulfóxido, dimetilformamida y dimetilacetamida.

Las sustancias que se apliquen en la piel de preferencia deben ser atóxicas, ya que los animales tienden a lamer la sustancia que se aplique o tienen el hábito de lamer su capa para asearse, como en el conocido caso de los gatos.

Aplicaciones en mucosas

La aplicación local de fármacos sobre las membranas mucosas ofrece varias ventajas potenciales para la terapéutica local. A menudo el clínico tiene acceso a estos tejidos, lo que permite una administración precisa del medicamento. Por lo general, la utilización de esta vía disminuye los efectos sistémicos y proporciona una concentración óptima del fármaco en el área que se está tratando. A diferencia de lo que ocurre en el caso de la piel, los medicamentos atraviesan fácilmente las membranas mucosas. Por ejemplo, el uso local de corticosteroides como antiinflamatorios tópicos ha causado reacciones sistémicas, como es el caso de la disfunción suprarrenocortical por triamcinolona. Aunque por lo general estos efectos son leves y pasajeros, pueden ocasionar problemas en pacientes con hipertensión arterial, diabetes mellitus o úlcera péptica. La terapéutica local puede alterar también las condiciones del sistema al servir como estimulante antigénico y, en el caso de los antibióticos, al alterar la flora microbiana normal y promover la generación de microorganismos resistentes.

Ocular

Consiste en la aplicación de soluciones con gotero para depositar unas cuantas gotas en el borde interno del ojo, evitando tocarlo con el cuentagotas y que el líquido salga del saco conjuntival y se desperdicie. También se llegan a aplicar medicamentos en forma de pomadas que deben depositarse con cuidado y no en gran cantidad sobre la córnea o en el borde palpebral inferior.

Ótica

En este caso se instilan unas cuantas gotas de soluciones en propilenglicol o pomada ligera en el conducto auditivo externo, aplicando después masaje ligero en la oreja para favorecer que la medicación entre en contacto con el revestimiento del mismo conducto. Los polvos y soluciones acuosas están contraindicadas por esta vía.

Nasal

Ésta es una vía poco utilizada en veterinaria, pero se le emplea para administrar algunas vacunas en aves y algunas soluciones analépticas en animales domésticos.

Rectal

Se hace referencia a esta vía en el capítulo de absorción por el tubo gastrointestinal, pero vale la pena resaltar que si se logra retener el fármaco, podrá ser una vía útil para la absorción sistémica de diversas sustancias como antibióticos (p. ej., cloranfenicol), o antiepilépticos como el diazepam. Adicionalmente, se pueden administrar enemas para ablandar heces, como las de dioctilsulfasuccinato (DSS), aceite mineral, o simplemente solución salina. No se recomienda administrar fármacos irritantes.

Vaginal

Es común aplicar dispositivos de progestágenos en vacas con el fin de sincronizar el estro; también se aplican óvulos para casos de vaginitis en perras y vacas, en las que además es frecuente aplicar irrigaciones antisépticas.

Intramamaria

Esta vía es ampliamente usada en vacas lecheras, ya que resulta muy útil en casos de infección de la glándula en grandes especies. Deben suministrarse medicamentos de pH neutro y con alta capacidad de difusión. Para evitar el consumo de leche proveniente de animales tratados, se ha sugerido la adición obligatoria de colorantes que tiñan la leche por todo el tiempo que dure la antibioticoterapia.

Intrauterina

La administración de fármacos por esta vía es muy útil en el tratamiento de enfermedades reproductivas infecciosas, sobre todo en animales de talla grande. Se requiere vaginoscopio y una pipeta o tubo intramédico de tamaño

adecuado para la especie. Las sustancias deben ser poco irritantes, y se prefiere administrarlas diluidas en grandes volúmenes para mejorar la distribución en todo el aparato genital. Se ha usado erróneamente oxitetraciclina diluida. Su efecto es muy irritante y produce necrosis del endometrio. En yeguas se ha llegado a la conclusión de que, ante un caso de pus en el útero, es mejor hacer lavados repetidos con grandes volúmenes de solución salina, en lugar de aplicar antibacterianos.

Iontoforesis

Ésta consiste en el transporte eléctrico de fármacos cargados positiva o negativamente a través de superficies tisulares. La técnica incluye el paso de una corriente eléctrica galvánica a través de una solución medicamentosa en contacto con el paciente. De esta manera, es posible hacer permeable las mucosas, la piel y los tejidos duros. La dosis total que se administra es pequeña, por lo cual la toxicosis sistémica es poco probable. Por razones de tratamiento, el método es poco utilizado en veterinaria. No obstante, es factible que con el tiempo se lleguen a implementar sistemas de dosificación originales, como la aplicación de medicamentos a través de las mamilas de las ordeñadoras, o como en seres humanos, de medicamentos anticancerígenos por el método de electroporación, que logra incorporar 500 veces más bleomicina a la célula cancerosa en comparación con los métodos usuales de infusión intravenosa.

6 Distribución, biotransformación, excreción y residuos de fármacos

Este capítulo comprende:

Distribución

Definición

El término *distribución* indica por sí solo que el medicamento absorbido ya está presente en el plasma y se concentra en diferentes proporciones en todas las partes del organismo. Esta distribución se debe a varios factores, y los medicamentos no se distribuyen en igual concentración en los diversos compartimientos (hígado, riñón, grasa, plasma, orina, etc.); esto sólo sucede en el caso de sustancias altamente hidrosolubles, con tamaño de molécula reducido, no cargadas eléctricamente ni disociables, como alcohol etílico, antipirina, dimetilsulfóxido (DMSO), etc. Las moléculas pequeñas pasan a través de los poros capilares y tienden a unirse en cantidades mínimas a las proteínas plasmáticas. Como no están cargadas eléctricamente, no son afectadas por el efecto Donnan y quizá sólo el pH haga que difiera ligeramente su concentración. Ya que estos casos son la excepción, vale la pena considerar los factores que influyen en la distribución de la mayoría de los fármacos en el organismo.

pH y pKa

Como se explicó antes (al considerar la absorción en el cap. 5), la diferencia de pH entre dos compartimientos (estómago-plasma, glándula mamaria-plasma, etc.) determina el grado de ionización de un medicamento en dichos compartimientos.

Efecto Donnan

Como se indicó en el caso de la absorción, la presencia de una macromolécula cargada afecta el grado de difusión y, por lo tanto, también el grado de distribución de un medicamento, atrayendo a fármacos de carga opuesta y repeliendo a los de igual carga.

Unión inespecífica y almacenamiento

Los medicamentos encontrarán diversos sitios en el organismo que actúan como receptores inespecíficos; por ejemplo, hay sitios inespecíficos de unión en las proteínas plasmáticas (principalmente la albúmina), en el líquido intestinal, en los constituyentes intracelulares, en el hueso y en el cartílago. Si el fármaco se une a la proteína plasmática o a cualesquiera de los otros sitios, la distribución se altera en grado notable; es preciso recordar que sólo el medicamento libre puede pasar las diversas barreras y éste es activo.

La unión inespecífica más importante se lleva a cabo con la albúmina plasmática; esta proteína tiene alrededor de 200 grupos ionizados funcionales por molécula, y diversas sustancias se unen a ella en forma análoga a la acción fármaco-receptor, obedeciendo a la ley de acción de masas:

$$\text{Fármaco} + \begin{matrix}\text{Receptor}\\ \text{en}\\ \text{albúmina}\end{matrix} \underset{K_2}{\overset{K_1}{\rightleftarrows}} \begin{matrix}\text{Complejo}\\ \text{fármaco-receptor}\end{matrix}$$

De esta sencilla relación se desprende que, para la mayor parte de los medicamentos existe un porcentaje fijo de fármaco unido a la albúmina, siempre y cuando no se haya saturado la capacidad de unión de esta última. De tal suerte, el porcentaje de medicamento unido no cambia al variar la concentración en la sangre. Es obvio que la cantidad neta de moléculas sí cambiará al variar la concentración del fármaco en la sangre, siempre que no se haya llegado a saturar la capacidad de unión de la proteína plasmática (PP). La actividad farmacológica del medicamento en su forma libre no se altera por la unión del resto a la proteína plasmática, aunque sí se reduce su actividad total, pues el porcentaje unido no es farmacológicamente activo.

De esta forma, la unión a proteínas plasmáticas disminuye la actividad total, lo que se puede remediar incrementando la dosis. En la mayoría de los casos la unión es débil, y el fármaco unido a las proteínas se irá equilibrando con el medicamento libre (que se está excretando) para mantener la proporción fármaco unido/fármaco libre. En este caso, la proteína está actuando como reservorio. Por otro lado, la unión fuerte de un medicamento con la albúmina puede resultar en una liberación deficiente del fármaco. En este caso, la relación fármaco unido/fármaco libre no se mantiene y no se le considera como un reservorio. En situaciones en que se reduce la proteína plasmática (nefrosis, malnutrición, parasitosis masivas, diabetes), el nivel de saturación se alcanzará fácilmente y, por tanto, habrá una modificación del porcentaje de fármaco unido a las proteínas plasmáticas.

Es importante saber que puede haber competencia por los mismos receptores en la proteína plasmática; por ejemplo, la aspirina desplaza ciertas penicilinas de su unión con la proteína plasmática; la fenilbutazona desplaza la warfarina (que se une 94-96% a la proteína plasmática), de modo que se incrementa la concentración hasta que los efectos anticoagulantes de la warfarina libre alcanzan valores tóxicos. Incluso un medicamento puede desplazar compuestos endógenos, como es el caso del desplazamiento de bilirrubina por sulfisoxasol. En lactantes, este último efecto puede inducir toxicosis letal al difundirse el sulfisoxasol al sistema nervioso central. En el cuadro 6-1 se presenta la unión a proteínas plasmáticas de varios fármacos.

Cuadro 6-1. Ejemplos de variación entre las especies de la unión de fármacos con las proteínas plasmáticas

	Porcentaje de unión a proteínas plasmáticas (%)		
Fármaco	**Ser humano**	**Rumiante**	**Perro**
Salicilato	85	62 (cabra)	60
Sulfadiacina	33	24 (vaca)	17
Sulfadimetoxina	84	76 (vaca)	68
Cloranfenicol	–	83 (vaca)	81
Cloxacilina	46	30 a 79 (cabra) (vaca)	39.5
Penicilina	92.5	71.3 (vaca)	64.5
Difenilhidantoína	64.6	48.3 (vaca)	–
Lincomicina	87	82.5 (vaca)	81
Kanamicina	72	34.2 (oveja)	–
Morfina	2.8	4 (oveja)	–
Digoxina	34	23.6 (vaca)	12.1

El medicamento unido a las proteínas plasmáticas no puede pasar al sistema microsómico enzimático del hígado y, por tanto, no se biotransforma. Tampoco logra atravesar la barrera glomerular, por lo que la unión a proteínas plasmáticas influye en la biotransformación y excreción de los medicamentos. Por otro lado, el hecho de que un fármaco como la penicilina G se una en gran proporción a la proteína plasmática no indica que permanecerá mucho tiempo en el organismo; esto se debe a que los procesos activos de excreción a nivel del túbulo son tan eficaces que todo el medicamento libre es excretado. La unión débil a proteínas plasmáticas ocasiona que la concentración de la penicilina G en la sangre sea virtualmente igual a la de los tejidos. La penicilina G sufre desunión y excreción subsecuente y de ello se deduce que la velocidad de excreción de la penicilina no se ve limitada por su unión a las proteínas plasmáticas. En otras palabras, la unión de penicilina G a las proteínas plasmáticas hace que aquélla se concentre en la sangre en la proporción señalada, y dado que la capacidad de excreción renal de penicilina G es mucho mayor que la concentración total (unida + libre) del fármaco en plasma, su excreción no se ve limitada por la unión a la proteína plasmática. En los sistemas en que la excreción es más eficaz que la concentración total del fármaco (unido + libre), se observará que la unión a proteínas plasmáticas no altera su vida media. Por ejemplo, en seres humanos la cloxacilina se une en un 20% a las proteínas plasmáticas, y la ampicilina en un 80%; sin embargo, tienen la misma vida media (1.25 h). La variabilidad de proteínas plasmáticas en algunos animales puede ser la causa de que con ciertos neurolépticos como el diazepam se obtengan respuestas escasas (si la proteína plasmática es mucha) o demasiado acentuadas (si la proteína plasmática es poca).

Además de la unión a proteínas plasmáticas, los medicamentos se pueden unir a los tejidos. Esta unión a los componentes tisulares disminuye el paso de los fármacos de regreso a la sangre, por lo que se reduce su velocidad de eliminación. Entre los tejidos que destacan como reservorios están el tejido muscular (en función del total de su masa) y el tejido adiposo, especialmente en el caso de fármacos mucho muy liposolubles como tiopental, pentrano, insecticidas organofosforados y organoclorados, etc. Sin embargo, existen afinidades específicas de los fármacos por ciertos tejidos; por ejemplo, la griseofulvina tiende a concentrarse en la piel y las faneras; quinacrina y cloroquina (agentes antipalúdicos) tienden a concentrarse en el hígado; la guanetidina (agente hipotensor que inhibe la liberación de catecolaminas) tiende a fijarse a las secreciones mucosas de las vías gastrointestinales; el clembuterol se une con particular afinidad a células pigmentadas o cromafines, como las de la retina, el pelo pigmentado, etcétera.

El término "almacenamiento" se aplica a la capacidad de algunos tejidos de fijar de manera estable los medicamentos. Este almacenamiento no prolonga el efecto del fármaco, pero sí altera su vida media. No prolonga el efecto, pues ya no se obtienen niveles terapéuticos, pero su vida media de eliminación se modifica. Por ejemplo, en un bovino los aminoglucósidos, en particular la gentamicina, tendrán un efecto terapéutico de 8-12 h, pero los residuos provenientes de su ingreso a las células proximales y la posterior liberación pueden prolongarse hasta por un mes. Ejemplos clásicos de tejidos que tienden a almacenar medicamentos son los tejidos mineralizados y la grasa; por ejemplo, el plomo, los fluoruros, las tetraciclinas y algunos elementos radiactivos tienden a concentrarse en el hueso; a excepción del fluoruro, todos los demás pueden inducir alteraciones patológicas

en este tejido. Como se indicó anteriormente, a la grasa se le pueden unir todos los agentes liposolubles, por ejemplo los insecticidas organoclorados, lo cual constituye un problema de salud pública en relación con animales productores de carne, ya que aquéllos pueden almacenarse en los tejidos de animales destinados al consumo humano.

Es importante señalar que el grado de unión a la proteína plasmática no es una variable que por sí sola permita decir que un fármaco es superior a otro, aún siendo de la misma familia. Se requiere ponderar la debilidad de la mencionada unión y la actividad intrínseca de la fracción libre. Así, la cefotaxima se unirá menos a la proteína plasmática que la ceftriaxona, pero su actividad farmacológica puede ser comparable. Más aún, el ceftiofur se une más que estas dos cefalosporinas a la proteína plasmática y, sin embargo, su actividad también es comparable. En contraste, si se aplica un fármaco que desplace de su sitio en la proteína plasmática a cualquiera de estas tres cefalosporinas, se incrementará la cantidad de cefalosporina libre y, por tanto, su efecto farmacológico. Uno de estos fármacos sería la fenilbutazona y quizá otros antiinflamatorios no esteroideos (AINE).

Redistribución

Aunque en este texto se ha utilizado la palabra *equilibrio,* su significado debe tomarse como punto de referencia matemática para poder usar valores numéricos asequibles. Sin embargo, el equilibrio estricto no existe, pues los fármacos casi siempre se administran en dosis sucesivas. Además, desde el momento de su ingreso al organismo, el medicamento se empieza a biotransformar y a excretarse, por lo que se deduce que el fármaco nunca se encuentra en forma estática. Si se toma al tiopental como ejemplo, se verá que este medicamento es altamente liposoluble y, al ser administrado por vía IV, alcanza concentraciones anestésicas en el sistema nervioso central (SNC); después, se desplaza de regreso a la sangre (redistribución) por gradientes de concentración favorables, y posteriormente los tejidos y en especial la grasa lo captarán, de modo que el tiopental se concentrará ahí, hasta llegar a un valor máximo. A partir de ese momento, todos los tejidos empiezan a perderlo por redistribución a la sangre, en función de que se está biotransformando y eliminando. En esta última fase, las proporciones de tiopental en todos los compartimientos no varían, aunque la concentración neta en el tejido sí lo hace a causa de la eliminación. Durante el paso de dicho fármaco al SNC y de regreso a la sangre, y de aquí a la grasa y a otros tejidos no hay una proporción constante de tiopental en los tejidos implicados; es decir, ocurrió redistribución. Si existe alguna forma de equilibrio, éste se alcanza cuando el compartimiento que más lentamente se llena ha llegado al máximo de saturación, en este caso es el tejido adiposo (aunque en el equilibrio, lentamente la cantidad de tiopental en la grasa se hace mayor que en cualquier otro tejido en cualquier momento). En la figura 6-1 es posible seguir el curso de la redistribución del tiopental.

Difusión a través de barreras especializadas

Los fármacos liposolubles entran con facilidad en el SNC; tal es el caso de anestésicos como éter, cloroformo, halotano, tiopental, etc. Esto explica el por qué de la concentración adecuada al inducir la anestesia. Además, el SNC recibe 15% del gasto cardiaco y constituye sólo 2% del peso del animal. Sin embargo, los medicamentos poco liposolubles no pueden difundirse hacia el SNC. Esto ocurre debido a la llamada barrera hematoencefálica.

Los poros del endotelio capilar en el SNC son de sólo 8 Å, a diferencia de los 40 Å en el resto del sistema capilar; por ello, las macromoléculas (p. ej., la inulina, con peso molecular de 5 000) no pasarán. Los compuestos hidrosolubles que utilizan canales acuosos tampoco pasarán la barrera. El componente más importante de la barrera hematoencefálica es la capa que rodea los capilares del cerebro. Esta capa está constituida por procesos celulares o pies perivasculares de los *astrocitos,* que aunque no cubren por completo toda la superficie capilar, sí cubren lo suficiente para retardar mucho el paso de fármacos no liposolubles (fig. 6-2).

El plexo coroideo puede transportar algunos medicamentos hacia el líquido cefalorraquídeo, aunque esto es raro para fármacos no muy liposolubles. En general, el plexo coroideo está más relacionado con la transferencia de medicamentos del líquido cefalorraquídeo a la circulación por procesos activos, sobre todo en el caso de

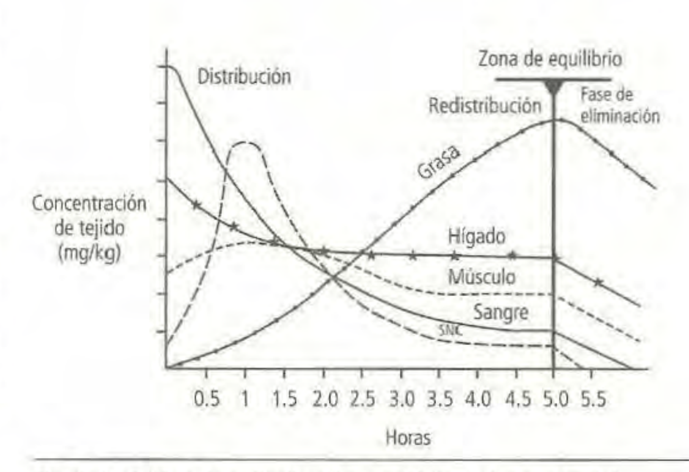


Fig. 6-1. Gráfica de redistribución, equilibrio y eliminación del tiopental. SNC = sistema nervioso central.

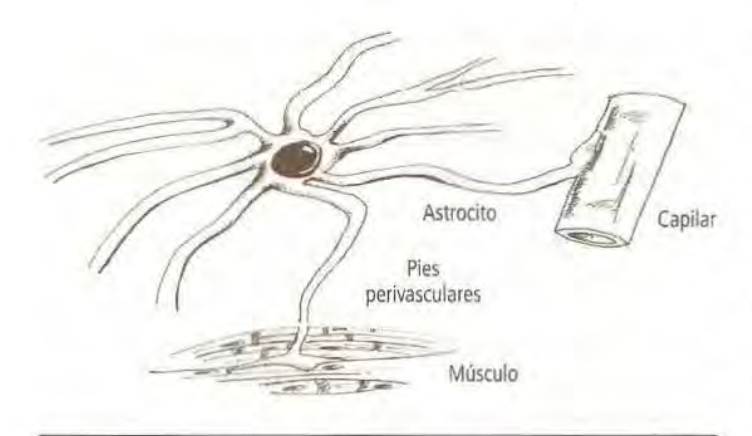


Fig. 6-2. Esquema de los pies perivasculares de los astrocitos como parte de la barrera hematoencefálica.

fármacos aniónicos. Tal ocurre con la penicilina, cuyos valores en el líquido cefalorraquídeo son mínimos en el individuo que no tiene encefalitis (meningitis); en esta última situación, se incrementa el paso de la penicilina G del sistema circulatorio al sistema nervioso central, por pérdida de la función parcial de la barrera hematoencefálica.

Los medicamentos liposolubles pueden atravesar la barrera placentaria con cierta facilidad. Aunque para seres humanos se ha informado que el neonato no tiene cantidades importantes de tiopental durante las cesáreas, esto no ocurre porque la barrera placentaria sea selectiva para compuestos liposolubles, sino porque el tipo de circulación placentaria dificulta un gradiente de concentración adecuado para el transporte; sin embargo, después de 40 min el feto tendrá 90% de la concentración del tiopental de la sangre materna. Se puede asegurar que en virtud del arreglo circulatorio, una sola dosis de un medicamento no liposoluble nunca llegará a la circulación fetal, pero las dosis subsecuentes tienden a crear un gradiente de concentración adecuado a nivel placentario y el fármaco pasará por difusión pasiva hacia la circulación fetal.

Volumen de distribución

Ya se ha analizado cómo se absorbe un medicamento y cómo es que esa absorción afecta la vía de administración y las propiedades fisicoquímicas con las que entra en contacto. Se han visto también cuáles factores intervienen en la distribución de un fármaco en el organismo. Ahora debe evaluarse qué tan buena es la distribución, ya que los adjetivos "mala", "buena", "excelente" distribución resultan muy subjetivos y por ello se prefiere utilizar valores numéricos que indiquen el grado de distribución. A estos valores se les identifica en el concepto "volumen de distribución" o "volumen de distribución relativo", que se puede definir como la cantidad de fluido extraplasmático necesario para diluir el medicamento a la misma concentración que la existente en el plasma. Esto significa que si el medicamento se ha difundido en los tejidos en gran cantidad, dicho fármaco estará muy diluido en la sangre y por tanto se requerirá gran cantidad de líquido extravascular (es decir, más litros por kilogramo de peso animal) para diluir lo difundido a la concentración del plasma. Éste será un volumen de distribución (Vd) alto; lo contrario indicará un volumen de distribución bajo. Las unidades del volumen de distribución son litro por kilogramo.

El volumen de distribución se puede obtener de varias formas; aquí se describen las más utilizadas y lo que representan. Para medicamentos que se comportan en el organismo como si éste fuese un solo compartimiento; es decir, como si más allá del plasma sólo hubiera un solo espacio donde el fármaco se difunde aproximadamente en la misma proporción, el volumen de distribución se puede evaluar simple y sencillamente con la siguiente fórmula:

$$Vd = \frac{Q}{Cp}$$

donde:

Vd = volumen de distribución
Q = cantidad del medicamento administrada
Cp = concentración plasmática

En este caso, se debe tomar la concentración plasmática en el momento (t) de equilibrio entre el plasma y los tejidos. Dicho momento resulta estar situado en el punto de máxima concentración extraplasmática, que coincide con un instante antes de la redistribución del fármaco de los tejidos al plasma, como se ilustra en la figura 6-3.

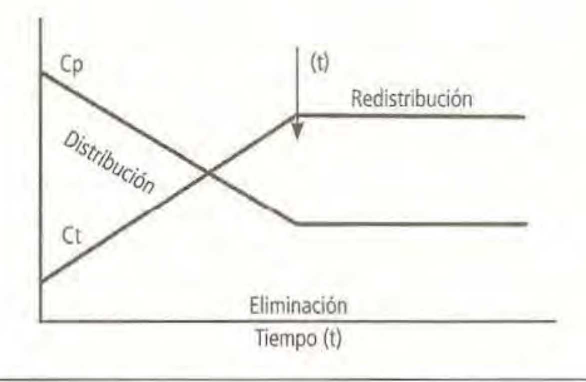


Fig. 6-3. Gráfica del tiempo en que se considera que se ha alcanzado el equilibrio de un fármaco. Concentración en plasma (Cp); Concentración en tejidos (Ct).

Ejemplos:

1. Si se inyectan por vía intravenosa 500 mg de azul de Evans (macromoléculas) a un cerdo de 50 kg, poco saldrá de la sangre y se tendrá que:

$$Vd = \frac{500\text{ mg}}{200\text{ mg/ml}} = \frac{500\,000\text{ µg}}{200\text{ µg/ml}} = 2\,500\text{ ml} = 2.5\text{ L}$$

Como se aprecia en este ejemplo, las unidades obtenidas son equivalentes al volumen plasmático del cerdo, dado que el azul de Evans no salió de este compartimiento.

2. La amoxicilina a dosis de 400 mg en un perro de 30 kg alcanza una concentración plasmática en el equilibrio de 60 mg:

$$Vd = \frac{400\text{ mg}}{100\text{ mg}} = 4\,000\text{ ml} = 4\text{ L}$$

Esto indica que se requirieron 4 L de líquido extracelular para diluir el fármaco a la misma concentración que la que había en plasma en el equilibrio.

3. Se administra pentobarbital en dosis de 300 mg a un perro de 12 kg, con concentración plasmática de 7.5 mg en el equilibrio:

$$Vd = \frac{300\text{ mg}}{7.5\text{ µg/ml}} = 40\text{ L/kg}$$

Esto indica un valor muy elevado, ya que casi nada del pentobarbital inyectado permanece en plasma.

¿Qué significan los datos anteriores en términos prácticos? Si se considera, por ejemplo, un cerdo de 50 kg de peso, se sabe que del total del agua corporal tendrá 3 L de plasma, 11 L de líquido intersticial y aproximadamente 35 a 40 L de líquido intracelular (dependiendo de la edad del animal). Esa distribución corresponde a un promedio de 4 a 5% de agua plasmática, 13 a 15% de agua intersticial y 47 a 53% de agua intracelular. Los valores de 2.5 L/kg de azul de Evans indican que esta sustancia sólo se distribuyó eficazmente en el espacio plasmático. La amoxicilina se distribuyó de tal manera que salió del espacio plasmático al intersticial. Por otro lado, el pentobarbital llega al espacio intracelular. De esta forma, se sabe cuál es la capacidad de distribución de un medicamento; sin embargo, los resultados con este método para conocer el volumen de distribución no son siempre tan nítidos y adecuados.

A menudo los fármacos presentan volúmenes de distribución muy superiores al agua corporal total, y en ese caso se suele sospechar un secuestro; es decir, la acumulación exagerada de un medicamento (como en el caso del pentobarbital) en alguna parte del organismo. Por ejemplo, los analgésicos narcóticos de reacción alcalina tienden a acumularse en el rumen de los bovinos por ionización, dando un volumen de distribución exagerado, pero un efecto clínico nulo. Otro ejemplo son las tetraciclinas, que por concentrarse en un ciclo enterohepático darán un volumen de distribución falso y quizá superior al del agua corporal. El volumen de distribución mayor a la cantidad total de agua puede llegar a ser exagerado, como en el caso de la meperidina o petidina (derivado narcótico sintético de pH alcalino), que en el cerdo es de 1 500 L/kg, o peor aún, el del tranquilizante clorpromacina, que será de 7 000 L/kg. Es obvio que estos números hacen que el método sea sólo relativo, además de que se requiere conocer el tiempo de equilibrio para poder tomar la concentración plasmática significativa y no alguna otra que produzca un volumen de distribución erróneo. En la figura 6-4 se presenta una relación esquemática del concepto de volumen de distribución por este método.

Para aplicar y comparar el volumen de distribución de un fármaco entre individuos se puede emplear el coeficiente de distribución (V), que se obtiene dividiendo el volumen de distribución entre el peso (P) del individuo. De manera que V para la amoxicilina es:

$$V = \frac{Vd}{P} = \frac{4\text{ L}}{70\text{ kg}} = 57\text{ ml/kg}$$

Por otro lado, existen métodos más universalmente aceptados para obtener el volumen de distribución de un medicamento; uno de los más útiles se describe a continuación.

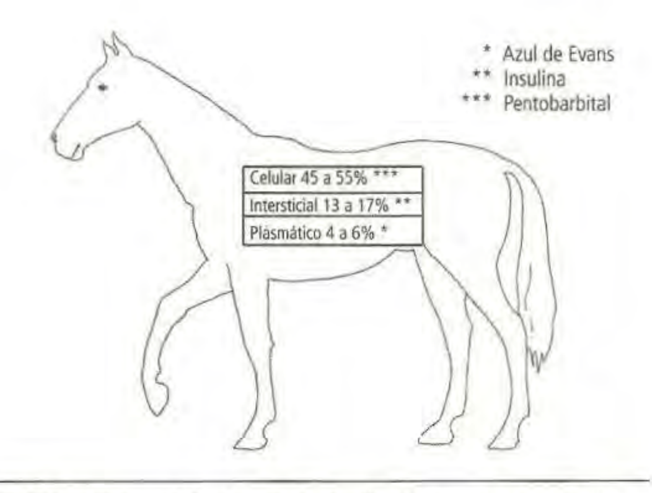


Fig. 6-4. Esquema del volumen de distribución para tres sustancias conforme a la división del organismo en tres compartimientos.

- Dado que el fármaco por estudiar se inyecta por vía IV, la concentración decreciente del medicamento en el plasma dará con el tiempo una curva de eliminación, de donde se puede obtener el volumen de distribución. El siguiente ejemplo considera que el modelo que sigue el fármaco es el de un compartimiento abierto, es decir, que el medicamento no se distribuye inicialmente en un compartimiento adicional y por ello, la curva de concentración del fármaco en plasma es recta e indica su distribución y eliminación simultáneas. El volumen de distribución de medicamentos que se comportan en el organismo conforme al modelo de dos compartimientos se describe más adelante.
- La curva de valores decrecientes de un fármaco en sangre (eliminación) se obtiene realizando gráficas con los valores de concentración en forma logarítmica en el eje de las "Y", y el tiempo en el eje de las "X". Por ejemplo, se grafican los valores sanguíneos de dextropropoxifeno (analgésico sintético parecido a la metadona) en un caballo. Después de la administración intravenosa (1 500 mg/caballo), los valores sanguíneos son:

20 min: 925 μg/ml
40 min: 800 μg/ml
60 min: 620 μg/ml
80 min: 525 μg/ml
100 min: 420 μg/ml
120 min: 355 μg/ml
140 min: 210 μg/ml
180 min: 180 μg/ml

La representación gráfica de estos valores será como se presenta en la figura 6-5. Ahí se traza una regresión lineal. El punto A indica la concentración plasmática teórica inicial del medicamento (concentración plasmática al tiempo cero = Cp_0).

Mediante la fórmula que sigue se puede obtener el volumen de distribución:

$$Vd = \frac{\log A}{\text{área } \beta}$$

donde:

$A = Cp_0 = \log 950$ μg/ml

$$\text{área} = \frac{\log 950 \times 236}{2} \text{ por ser un triángulo}$$

β = tangente del ángulo que se obtiene dividiendo el cateto opuesto entre el adyacente, o sea:

$$\beta = \frac{\log 950}{236}$$

despejando:

$$Vd = \frac{2.9}{\frac{2.9 \times 236}{2} \times \frac{2.9}{236}} = 0.70 \text{ L/kg}$$

Nuevamente, este valor es relativo y sólo tendrá significado si se le compara con otros volúmenes de distribución. Sin embargo, es un dato más confiable que el volumen de distribución obtenido con el método antes descrito, pues toma en cuenta todo el tiempo de eliminación del fármaco y no requiere conocer el tiempo de equilibrio. En general, se puede tomar como regla que los volúmenes de distribución menores de 0.5 L/kg son bajos; los de 0.6 a 1.5 L/kg son de medianos a buenos; aquellos de 1.6 a 3 L/kg son buenos o muy buenos, y los que sobrepasen 3 L/kg pueden indicar una excelente distribución del medicamento, o bien que éste ha sido "secuestrado". Tal es el caso del fentanilo en el rumen de los bovinos, o la inyección de oxitetraciclina en perros que no se absorbe y produce un absceso estéril y que al examinar la sangre, sólo aparece en cantidades mínimas, con lo que aparenta un buen volumen de distribución.

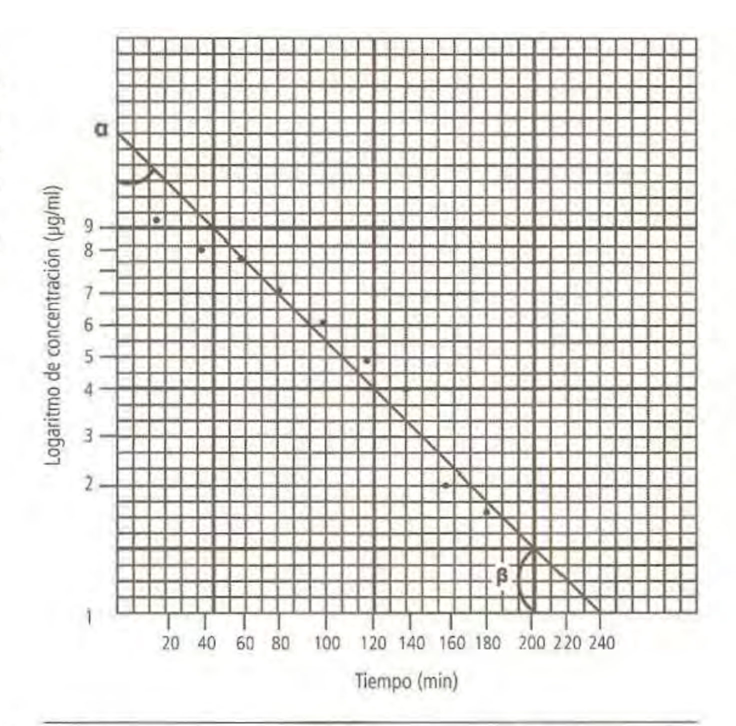


Fig. 6-5. Gráfica semilogarítmica de concentración plasmática con respecto a tiempo (fase de eliminación) (*véase texto*).

Volumen de distribución para fármacos que se comportan en el organismo con cinética de dos compartimientos

Hasta ahora, los volúmenes de distribución se han calculado tomando en cuenta que el medicamento se distribuye inmediatamente y que, por tanto, se comporta como si se desplazara en un solo compartimiento. Pero no todos los fármacos siguen esta cinética; muchos otros se distribuyen en el organismo según el modelo de dos compartimientos. En este caso, una vez lograda la distribución, el medicamento se comportará de manera similar a la sustancia que se distribuye en un solo compartimiento, en especial si se supone que el acceso al compartimiento 2 sólo es a través del 1, de lo cual se deduce que una vez lograda la distribución, la eliminación y las concentraciones plasmáticas adquieren una forma similar a las observadas en el caso de un compartimiento. En estas circunstancias, el volumen de distribución se puede obtener tomando en cuenta únicamente la fase de eliminación y su proyección en el eje de las "Y". Sin embargo, dicho volumen se sobrevalora, en virtud de que seguramente ya hubo cierta eliminación durante la fase de distribución. Para evitar esto, se obtiene una curva auxiliar de residuos (residual) restando la concentración real (Cr) de la concentración derivada (Cd) y así se obtiene una línea (R) como la que se muestra en las figuras 6-6 y 6-7.

Una vez obtenidas estas gráficas, se puede calcular el volumen de distribución con la siguiente fórmula:

$$Vd_{AUC} = \frac{\log Cp_0}{(A/\alpha + B/\beta)\ \beta}$$

Los valores obtenidos se expresan en litros por kilogramo.

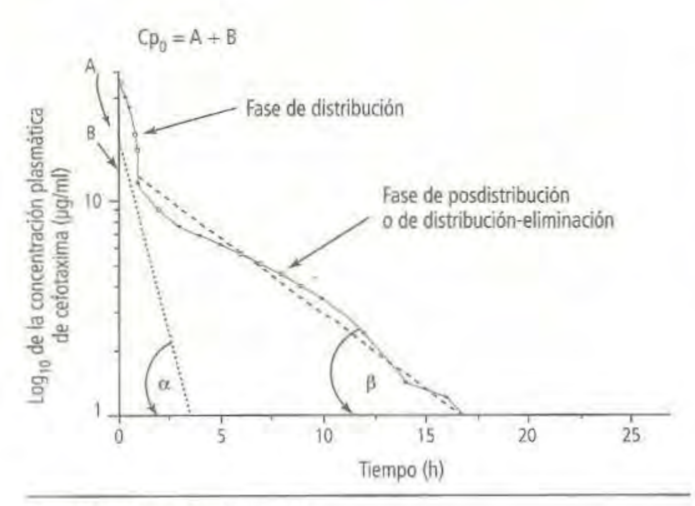


Fig. 6-6. Curva de eliminación.

Para fines prácticos, difícilmente el médico veterinario encontrará fármacos con cinética de tres compartimientos en la fase clínica de efecto del fármaco. Aun así, hay varios medicamentos que presentan tres fases de decaimiento o distribución-depuración, por ejemplo los aminoglucósidos como la gentamicina, que tienen una fase de distribución con ángulo α, una fase de distribución-eliminación con ángulo β y una fase de eliminación de residuos que ocurre con otra velocidad de depuración y que se define por un ángulo γ (fig. 6-7).

Para resumir, los datos que normalmente se incluyen en la definición de la farmacocinética de un medicamento con cinética de dos compartimientos y algunas de las fórmulas alternativas que se utilizan para obtener los valores ya mencionados se presentan en el siguiente listado:

n = número de sujetos experimentales
AUC = área bajo la curva
AUMC = área bajo la curva en un momento
Vd_c = volumen de distribución aparente del compartimiento central
$Vd_{área}$ = volumen de distribución aparente de área o AUC o de posdistribución
Vd_{ss} = volumen de distribución aparente en el estado estable
α y β = son constantes híbridas para el ángulo de distribución y el de distribución-eliminación (posdistribución)
A = extrapolación al eje de las Y de la fase lineal de distribución
B = extrapolación al eje de las Y de la fase de distribución-eliminación (posdistribución)
$T_{½}\alpha$ = vida media de la fase de distribución
$T_{½}\beta$ = vida media de la fase posdistribución
Cl_s = depuración sistémica del medicamento
Cp_0 = concentración teórica máxima por extrapolación de la curva al eje de las Y

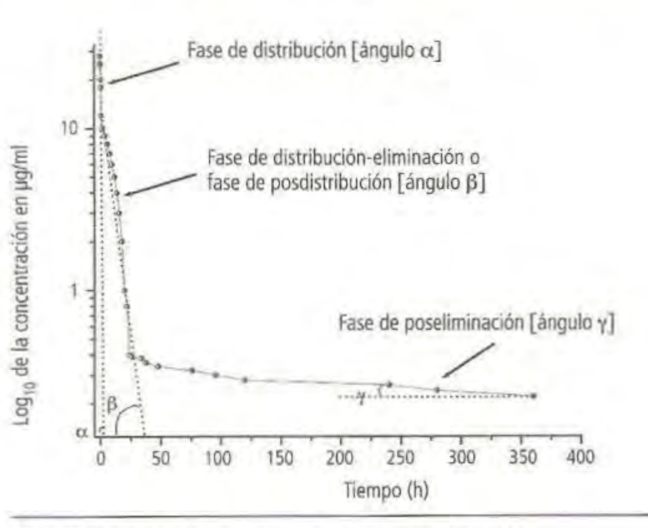


Fig. 6-7. Fase de distribución, eliminación-distribución (o posdistribución) y fase de poseliminación o de eliminación de residuos de gentamicina en vacas.

K_{12} = constante de difusión fuera del compartimiento central
K_{21} = constante de redistribución hacia el compartimiento central
K_{10} = constante de eliminación

$T_{½}\,\alpha$ y $T_{½}\,\beta$ se pueden calcular gráficamente usando los valores medios de α, o en su caso de β:

$$(0.693/\alpha \text{ o } \beta)$$

Las fórmulas utilizadas de modo convencional son las siguientes:

- Volumen de distribución aparente del compartimiento central:

$$Vd_c = \frac{\text{dosis IV}}{Cp_0}$$

- Volumen de distribución aparente de área o AUC:

$$Vd_{\text{área}} = \log Cp_0 / AUC \times \beta$$

- Volumen de distribución aparente en el estado estable:

$$Vd_{ss} = \log Cp_0 \times AUMC/AUC^2$$

- Depuración sistémica:

$$Cl_s = Vd_{\text{área}}\,\beta$$

- Concentración al tiempo cero:

$$Cp_0 = A + B$$

donde:

A = concentración del medicamento extrapolada de la linealización de los residuales de la fase de distribución (fig. 6-6)
B = concentración extrapolada al eje de las "Y" de la fase de distribución-eliminación (posdistribución)

Para las constantes de paso del compartimiento central al periférico (K_{12}), del periférico al central (K_{21}) y la excreción a partir del central se tienen las siguientes fórmulas:

$$K_{21} = A\beta + B/A + B$$
$$K_{10} = \alpha\,\beta/K_{21}$$
$$K_{12} = \alpha + \beta - K_{21} - K_{10}$$

Biotransformación

Desde hace tiempo se sabe que las sustancias pueden alterar las diversas funciones de los animales y el ser humano, aunque sólo hasta hace poco se reconoció que el contacto con material biológico también puede afectar la estructura de un fármaco. A partir de entonces y durante los últimos 25 años se ha generado gran cantidad de información, lo cual ha traído como consecuencia la inclusión del metabolismo de los medicamentos como subdisciplina de la farmacología.

Así, el *metabolismo* o *biotransformación* se define como los diferentes cambios químicos, inducidos por enzimas, que sufre un fármaco en el cuerpo antes de su eliminación final del organismo, por lo que este proceso constituye uno de los mecanismos de eliminación fisiológica y, en consecuencia, de disminución en la actividad farmacológica o toxicidad de un medicamento administrado. Si este proceso no se llevara a cabo, el organismo necesitaría alrededor de 100 años para eliminar el efecto del pentobarbital, anestésico que por ser muy liposoluble no se puede excretar a menos que sea metabolizado. En ocasiones, la biotransformación genera un compuesto intermediario con toxicidad mayor, en cuyo caso se denomina *síntesis letal.* Por otro lado, los llamados *profármacos* son inactivos o poseen actividad muy baja cuando se administran, pero en el cuerpo son metabolizados a una forma activa (bioactivación).

Con frecuencia, los metabolitos producidos por la biotransformación son más hidrosolubles que el medicamento original, debido a que estos derivados metabólicos contienen más grupos hidrófilos. En la figura 6-8 se esquematiza el efecto de la biotransformación de los medicamentos con respecto a su actividad farmacológica.

Sistema microsómico

Los sistemas enzimáticos incluidos en la biotransformación de muchos fármacos se localizan en el retículo endoplásmico de los hepatocitos. Parte de este sistema y otros microsomas asociados se pueden aislar por centrifugado, generando fragmentos de esta red que se denominan microsomas. Este retículo se asemeja a un sistema de canales dentro de la célula, que puede funcionar también en el transporte intracelular de varias sustancias. Las enzimas microsómicas catalizan las conjugaciones glucurónicas y la mayor parte de las oxidaciones. Las reacciones de reducción e hidrólisis son catalizadas tanto por enzimas microsómicas como por no microsómicas. La liposolubilidad del medicamento es uno de los principales requisitos para que pueda ser metabolizado por los microsomas hepáticos, debido a que esta propiedad favorece la penetración del fármaco en los microsomas del hígado, así como su unión con la fracción citocromo

FÁRMACO INACTIVO

Reacciones no sintéticas | FÁRMACO ACTIVO | Excreción | Excreción (A) (B)

Actividad cualitativamente similar del fármaco

Menor – igual – mayor actividad cuantitativa

Actividad cualitativamente diferente (E)

Agente más tóxico (D)

Fármaco inactivo

Reacciones sintéticas

COMPUESTO INACTIVO → Excreción (C)

El fármaco original puede ser administrado tanto en la forma activa como en la inactiva; el medicamento inactivado primero se convierte en activo (por reacción no sintética).

(A) Un fármaco puede excretarse sin que sufra alteraciones
(B) O puede biotransformarse por una reacción no sintética y excretarse como conjugado
(C) El fármaco activo puede ser conjugado directamente y excretado como conjugado
(D) La reacción no sintética quizá produzca un agente más tóxico
(E y F) El agente puede ser cualitativamente diferente, con menor, igual o mayor actividad

Fig. 6-8. Efectos de la biotransformación corporal de los fármacos en relación con su actividad farmacológica.

P-450, componente primario del sistema enzimático oxidativo. El sistema microsómico es notable, ya que no sólo participa en la biotransformación de muchos medicamentos, sino que la actividad de este sistema también puede ser inducida o inhibida por muchas sustancias del ambiente. La velocidad de biotransformación de los fármacos varía con la especie hasta seis veces o más.

Mecanismos de oxidación microsómica

El retículo endoplásmico del hígado contiene un grupo importante de enzimas oxidantes llamadas *mixtooxidasas* o *monooxigenasas*, que requieren fosfato de dinucleótido de nicotinamida y adenina reducido (NADPH) y oxígeno molecular. En la figura 6-9 se enumeran y esquematizan las principales reacciones de oxidación microsómica.

El *sistema de las mixtooxidasas* aún no ha sido caracterizado totalmente, debido a que sus componentes no se han purificado en su forma funcional; sin embargo, en la figura 6-10 se incluye una propuesta general del transporte de electrones.

Principales componentes del sistema enzimático microsómico metabolizante de los fármacos

La oxidasa terminal es una homoproteína (o grupo de proteínas) llamada citocromo P-450, denominada así debido a que absorbe la luz a 450 nm cuando se expone a monóxido de carbono.

La velocidad de biotransformación por el sistema de las mixtooxidasas es determinada por:

- la concentración del citocromo P-450,
- las proporciones de las diferentes formas de este citocromo,
- sus afinidades por el sustrato,
- la concentración de la reductasa de citocromo y
- la velocidad de la reducción del complejo fármaco-citocromo P-450.

Estos factores pueden ser los que causan las marcadas diferencias entre especies (así como individuales) en el metabolismo de los medicamentos por el sistema microsómico.

Inhibición del metabolismo de los fármacos por el sistema microsómico

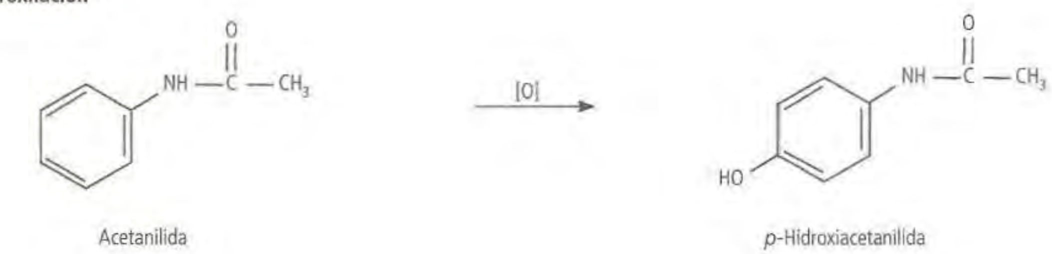
Se ha demostrado que existe una inhibición competitiva entre muchos sustratos por las enzimas microsómicas. No obstante, la inactivación de la mayor parte de los medicamentos muestra una cinética exponencial de primer orden más que de orden cero. En otras palabras, el aumento en la concentración plasmática de un fármaco no aumenta su vida media, por lo que, a más fármaco, mayor velocidad de biotransformación y se entra en

MECANISMOS DE OXIDACIÓN MICROSÓMICA

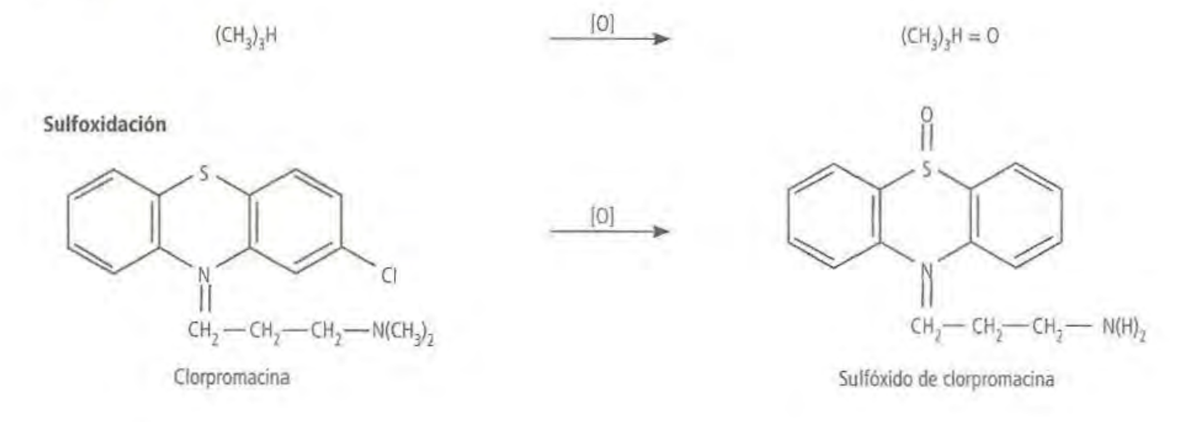
Oxidación de la cadena lateral

Pentobarbital $\xrightarrow{[O]}$ Pentobarbital alcohol

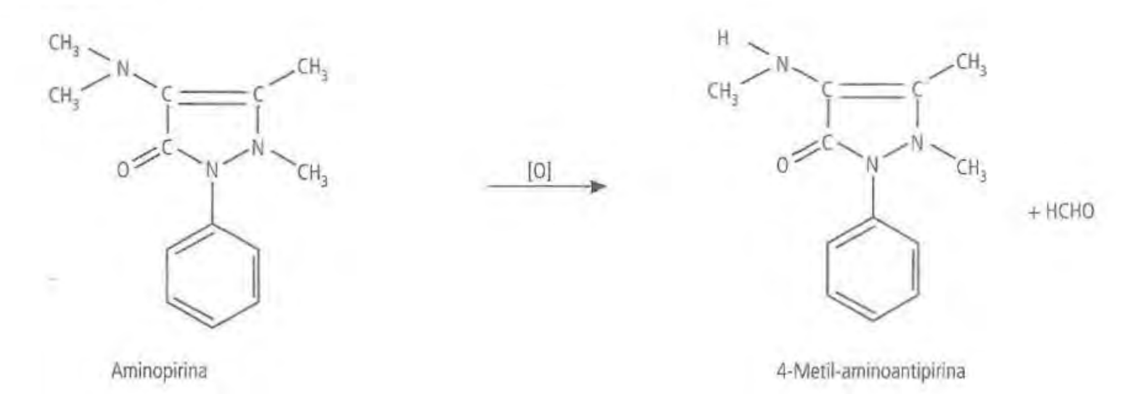
Hidroxilación



N-Oxidación



N-Desalquilación



(Continúa)

Fig. 6-9. Algunas reacciones de oxidación microsómica para ejemplificar las formas en que se hace más hidrosoluble el metabolito, y ejemplos de oxidación no microsómica. NAD = dinucleótido de nicotinamida y adenina; NADH = dinucleótido de nicotinamida y adenina reducido.

O-Desalquilación

$H_3C_2O-C_6H_4-NH-CO-CH_3$ →[O]→ $HO-C_6H_4-NH-CO-CH_3 + CH_3CHO$

Acetofenetidina → *p*-Hidroxiacetanilida

S-Desalquilación

$S-CH_3$ (purina) →[O]→ SH (purina) + HCHO

6-Metiltiopurina → 6-Mercaptopurina

Desaminación

$C_6H_5-CH_2-CH(CH_3)-NH_2$ →[O]→ $C_6H_5-CH_2-C(=O)-CH_3 + NH_3$

Anfetamina → Fenacetina

Desulfuración

$O_2N-C_6H_4-O-P(=S)(OC_2H_5)_2$ →[O]→ $O_2N-C_6H_4-O-P(=O)(OC_2H_5)_2$

Paratión → Paraxón

MECANISMOS DE OXIDACIÓN NO MICROSÓMICA

Oxidación de alcohol

$CH_2OH-C_6H_4-NO_2 + NAD^+$ →[O]→ $CHO-C_6H_4-NO_2 + NADH + H^+$

p-Nitrobencil-alcohol → *p*-Nitrobencil-aldehído

Aromatización

$C_6H_{11}-COOH$ →[-H]→ C_6H_5-COOH

Ácido ciclohexanoico → Ácido benzoico

Fig. 6-9. *(Continuación).*

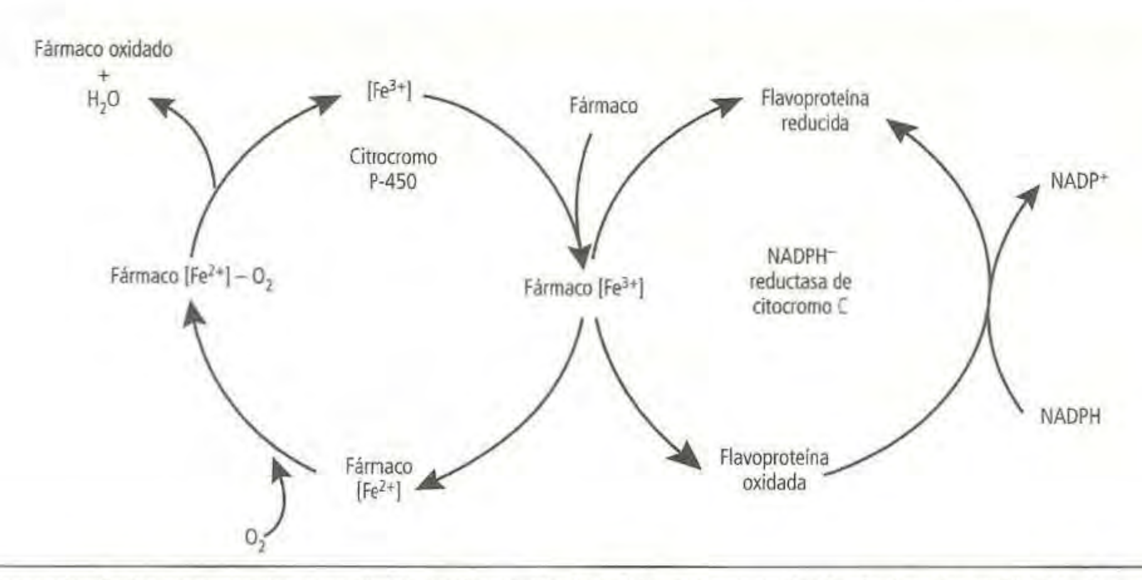


Fig. 6-10. Transporte de electrones en el proceso de biotransformación de los fármacos por oxidación. Se denota contribución de un segundo electrón y dos iones H de la NADH-flavoproteína-citocromo B_{5+} o de la NADPH-flavoproteína. $NADP^+$ = fosfato de dinucleótido de nicotinamida y adenina oxidado; $NADPH^-$ = fosfato de dinucleótido de nicotinamida y adenina reducido.

una cinética de orden cero acumulativa, a partir de la cual a mayor dosis mayor vida media de biotransformación y, por tanto, de eliminación. Sin embargo, esto es raro, porque las concentraciones terapéuticas del fármaco se encuentran casi siempre muy por debajo de las necesarias para saturar las enzimas metabolizantes. Sin embargo, se puede esperar una inhibición rápida de la tasa de biotransformación de los medicamentos, que por lo general muestran una tendencia a la inactivación con cinética de orden cero. Un ejemplo típico de lo anterior es el caso de difenilhidantoína, dicumarol, fenilbutazona, dipirona, etcétera.

Existe gran cantidad de inhibidores del metabolismo microsómico de los animales. El pretratamiento con dichas sustancias prolonga el efecto de muchos otros fármacos al bloquear su inactivación, o al reducir los efectos de los metabolitos activos. El inhibidor experimental más estudiado es el SKF525-A (β-dietilaminoetil-2,2-difenilpentoanato, o proadifeno). Esta sustancia puede interferir, tanto de manera competitiva como no competitiva, en la unión de los sustratos al citocromo P-450 y en la reducción de dicho citocromo. El resultado es un aumento en el efecto de ciertos fármacos. A la fecha, aún no se definen con claridad las relevancias clínicas de las múltiples interacciones farmacológicas en veterinaria. No obstante, pueden generarse respuestas que aún no ponderamos, pero existen; por ejemplo, la eritromicina puede reducir la tasa de biotransformación de la carbamacepina (un antiepiléptico usado en perros) y aumentar peligrosamente su concentración en sangre, generando efectos depresores del SNC. El cloranfenicol inhibe el sistema microsómico y reduce la biotransformación del pentobarbital (y otros barbitúricos), aumentando peligrosamente el tiempo de anestesia.

Inducción de la actividad enzimática microsómica

La actividad de las enzimas microsómicas se puede aumentar con la administración de ciertos medicamentos o mediante la exposición a agentes químicos del entorno. Muchos fármacos pueden estimular las enzimas microsómicas hepáticas para que éstas desarrollen mayor actividad, p. ej., el fenobarbital y algunos plaguicidas. El mismo efecto pueden tener determinados compuestos organoclorados y a veces el tipo de cama en animales de laboratorio y seguramente en otras especies.

El aumento en la actividad de este sistema enzimático puede ocasionar:

- Aumento de la inactivación, lo cual acorta la duración del efecto de los medicamentos.
- Incremento del peso del hígado, por aumento de la síntesis de enzimas proteínicas.

Asimismo, se ha informado que este incremento en la inactivación de los fármacos quizá constituya uno de los mecanismos en la producción de tolerancia o resistencia al efecto de un medicamento después de su uso frecuente o continuo.

Sin embargo, el incremento en la inactivación puede generar también ventajas terapéuticas; p. ej., se demostró que al incorporar fenobarbital diariamente en el alimento al ganado lechero se reducía la carga corporal de DDT, ya que se aumentaba su biotransformación y, por tanto, su excreción. En el cuadro 6-2 se enumeran algunas de las reacciones de oxidación de algunos fár-

Cuadro 6-2. Reacciones de oxidación

Reacción	Sustrato	Sitio	Metabolito	Efecto en actividad
Epoxidación	Vitamina K	Microsomas	Vitamina K (epóxido)	Sin cambio
Hidroxilación aromática	Fenilbutazona	Mitocondria	Oxifenilbutazona	
Desaminación	Adrenalina	Microsomas	Ácido dihidroximandélico	
Desulfuración	Paratión	Microsomas	Paroxón	Letal
Sulfoxidación	Clorpromacina	Microsomas	Sulfóxido de clorpromacina	

macos, así como el posible cambio en la actividad del metabolito.

Normalmente, los productos finales de las reacciones no sintéticas no se eliminan del cuerpo como tales, aunque sean menos liposolubles, sino que se excretan sólo después de reacciones de conjugación posteriores. Los productos biotransformados por medio de estas reacciones no sintéticas pueden convertir una sustancia activa en otro compuesto farmacológicamente activo. Si este último cambio se realiza, el metabolito puede tener:

- Efecto cualitativo similar pero de menor, igual o mayor actividad.
- Acción cualitativamente diferente.
- Mayor toxicidad.

Casi todos los fármacos son biotransformados por las enzimas microsómicas, que se localizan en el retículo endoplasmático liso de las células hepáticas.

Las enzimas microsómicas poseen las siguientes propiedades diferentes al resto de las enzimas de los tejidos:

- La mayor parte de ellas son insolubles
- Requieren cofactores como $NADPH^+$, Mg^{2+} y oxígeno molecular
- Poseen cierta especificidad por compuestos liposolubles
- Tienen alguna participación evolutiva, es decir, durante su desarrollo todos los animales domésticos requieren de estas enzimas para su adaptación

Además de estas propiedades, existen diversos factores por considerar en la actividad de este sistema enzimático, como se enumera en los siguientes párrafos.

Edad: los animales recién nacidos (o muy jóvenes) no poseen capacidad para metabolizar los medicamentos, ya que se requieren aproximadamente cuatro semanas para el desarrollo de este sistema. Los individuos seniles pueden metabolizar menos los fármacos, debido a su incapacidad para sintetizar las enzimas (proteínas) que intervienen en la biotransformación. En la figura 6-11 se presenta una secuencia de la evolución del sistema microsómico enzimático.

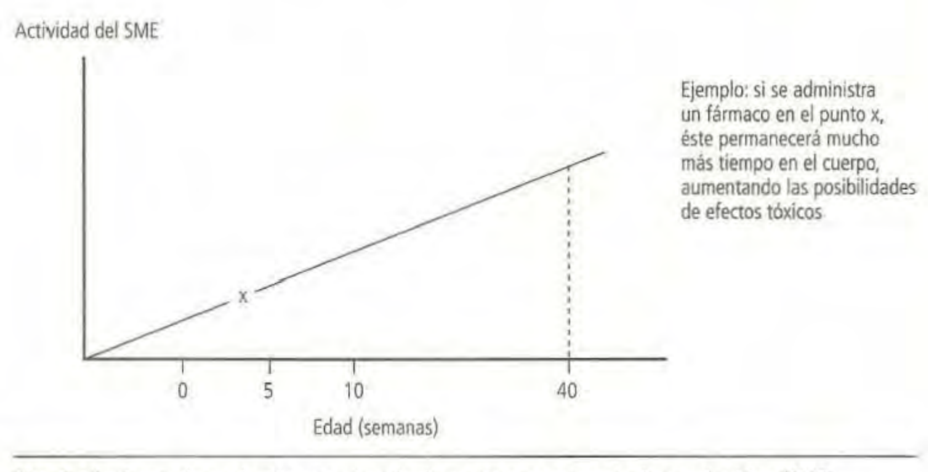


Fig. 6-11. Curva de evolución aproximada de un sistema microsómico enzimático (SME).

Sexo: las diferencias en el metabolismo de los fármacos atribuibles al sexo sólo han sido demostradas en ratas. Normalmente, las ratas machos poseen mayor actividad de su sistema microsómico enzimático (SME) que las hembras, tal vez debido a la acción de las hormonas sexuales masculinas.

Estado nutricional: éste ejerce un marcado efecto sobre la actividad del sistema microsómico enzimático, por lo cual los animales mal nutridos o en inanición presentan baja actividad metabolizante de los medicamentos, en comparación con animales bien alimentados.

Estado funcional del hígado: cuando un animal sufre alguna alteración o enfermedad hepática disminuye la actividad del sistema microsómico enzimático.

Compuestos del medio o incluidos en la alimentación: influyen en la actividad de este sistema en dos formas:

a) actúan como inductores del sistema microsómico enzimático, y
b) tienen efecto inhibidor en el sistema microsómico enzimático, por ejemplo la disminución de la temperatura corporal ocasiona un decremento en la velocidad de la biotransformación; ello sucede durante la anestesia o en el estado de choque.

Diferencia de especie en la actividad del sistema microsómico enzimático: en ocasiones la vía metabólica utilizada por determinada especie para la degradación de un fármaco puede no hallarse o no ser utilizada por otra especie; p. ej., el gato biotransforma los salicilatos con mucha dificultad por tener deficiencia en la formación de complejos con ácido glucurónico; otro ejemplo de diferencia de especie se da en la biotransformación de la succinilcolina, ya que la cantidad de estearasas plasmáticas que generan su biotransformación son altas en el caballo y bajas en el bovino. En contraste, la procaína es 20 veces más tóxica en un equino que en una vaca u otras especies, por tener seudocolinesterasas sanguíneas deficientes. Aun entre especies aparentemente relacionadas las diferencias pueden ser importantes. Por ejemplo, se ha visto que los burros tienen en general mayor capacidad biotransformadora. Así, la vida media de la ketamina es de 15 min en esta especie, mientras que en el caballo puede llegar a 1 h; la guaifenesina (un relajante muscular anestésico) tiene vida media de 50 min en el burro y en el caballo es el doble (106 min). Otro ejemplo es el del acetaminofeno, que en la mayoría de las especies se metaboliza primariamente en hígado por tres vías: por conjugación con ácido glucurónico y con sulfatos a metabolitos no tóxicos que se excretan por vía biliar y orina, y por oxidación a través de citocromo P-450, de lo que resulta un metabolito altamente tóxico. Las vías de conjugación con sulfato y ácido glucurónico son limitadas en el gato y por ello se incrementa la utilización de la vía del citocromo P-450, con lo cual aumenta la cantidad del metabolito tóxico llamado N-acetil-benzoquininamina (NABQ), lo que prolonga la vida media del acetaminofeno. Ello da como resultado una concentración alta durante largo tiempo y por ende toxicosis al reaccionar de manera covalente irreversible con las proteínas hepatocelulares. El agotamiento de las reservas de glutatión (antioxidante) protector en los eritrocitos también predispone a éstos al estrés oxidativo inducido por el NABQ. El estrés da por resultado metahemoglobinemia y anemia con cuerpos de Heinz, que causa deficiencia de oxígeno en los tejidos. Esto se refleja en signos de choque, taquicardia y decremento de la presión arterial. Mientras que en los perros la vida media del acetaminofeno es de 2.2 h a 200 mg/kg, en los gatos es de 35 min después de 20 mg/kg y de 2.4 h después de administrar 60 mg/kg. Comparados con los perros, los gatos tienen capacidad limitada (1/10) de eliminar acetaminofeno y ambas especies son menos eficientes para eliminarlo que el ser humano y el cerdo. La toxicosis en gatos se manifiesta 12-48 h después de la sobredosis, y se caracteriza por anorexia, salivación, vómito, depresión, mucosas cianóticas y sangre y orina color chocolate. El tratamiento consiste en administrar líquidos y electrólitos, oxígeno, lavado gástrico y N-acetilcisteína (precursor del glutatión que penetra la membrana e interactúa con el metabolito para formar un conjugado no tóxico), a dosis inicial de 140 mg/kg y luego 70 mg/kg/4 h/4 veces, por vía IV u oral. También se han informado otras diferencias. Tal es el caso de la biotransformación de la meperidina en el ser humano y el perro; por ejemplo, el ser humano biotransforma 17% por hora, mientras que el perro biotransforma 90% por hora. En el cuadro 6-3 se indica la vida media del hexobarbital por especie. Las diferencias en la capacidad biotransformadora a menudo hacen imposible extrapolar datos farmacocinéticos de una especie a otra.

Diferencias genéticas: se ha demostrado que la deficiencia o carencia de enzimas necesarias en la biotransformación puede ser hereditaria, a tal grado que ha sido preciso crear una rama nueva de la farmacología que se encargue del estudio de tales efectos, la farmacogenética.

Cuadro 6-3. Vida media del hexobarbital por especie

Reacción	Sustrato
Ratón	19 min
Rata	140 min
Ser humano	360 min
Perro	260 min

Vía de administración: los medicamentos administrados por vía oral e intraperitoneal pueden sufrir biotransformación en la pared intestinal. De hecho, este primer paso metabólico limita la biodisponibilidad de muchos fármacos y constituye un área rica de investigación para lograr preparados farmaceúticos más biodisponibles. Las reacciones de oxidación en que no intervienen las enzimas microsómicas son menores en número, aunque de gran importancia en la biotransformación de productos naturales y de algunos fármacos. Por ejemplo, las prostaglandinas se biotransforman en los neumocitos con gran eficiencia, de manera que 95-98% de una dosis por vía IV se oxida en el carbono 15 al pasar por los pulmones, y sólo el resto llega a la circulación sistémica para lograr sus efectos, por ejemplo para la luteólisis. Por tal razón, muchos clínicos prefieren ahorrar la $PGF_2\alpha$ inyectándola en las comisuras vulvares de las cerdas, yeguas o vacas, de donde se absorbe a las venas uterinas y de ahí, a contracorriente, llegan a las arterias uteroováricas. Sólo se requiere 1/5 parte de la dosis para lograr la luteólisis, ya que se ha evitado el metabolismo de primer paso pulmonar.

Reducción

Las reducciones microsómicas son también menos frecuentes que las oxidaciones. Por lo general, se llevan a cabo en medicamentos que contienen grupos disulfuro (S:S), azo (N:N) o nitro (NO_2).

Hidrólisis

Este tipo de reacciones se llevan a cabo en el plasma o en los tejidos, sobre todo en fármacos que poseen grupos éster o amida, y pueden resultar en activación o inactivación.

Reacciones sintéticas o de conjugación

Todas estas reacciones requieren que la energía y el agente de conjugación sean proporcionados por el cuerpo. Ninguna de las reacciones es exclusiva de los medicamentos, ya que ciertas sustancias formadas en el proceso metabólico normal sufren también conjugación. Todas estas reacciones sintéticas cambian los medicamentos y a sus metabolitos normales en compuestos farmacológica y biológicamente inactivos, p. ej., menos liposolubles o más ionizados y, por tanto, más fácilmente eliminables en orina y heces (cuadro 6-4).

Conjugación glucurónica: es la reacción más frecuente, debido a que los diversos grupos químicos de los fármacos pueden actuar como centros de conjugación. Los grupos funcionales pueden ser: amino ($-NH_2$), carboxilo (–COOH), sulfhidrilo (–SH) o hidroxilo (–OH), y el agente conjugante es el ácido glucurónico derivado de la glucosa. Ejemplos de estos procesos incluyen el ácido salicílico, que es biotransformado en bilirrubina; la morfina, en tiroxina; y el cloranfenicol, en ácidos biliares y otros. La especie doméstica más deficiente para llevar a cabo estas reacciones es el gato (cuadro 6-5).

Conjugación con sulfatos: para que un fármaco lleve a cabo la formación de derivados sulfato se requiere la activación primaria del sulfato mediante una serie de reacciones que incluyen trifosfato de adenosina (ATP). Las enzimas que transfiere el sulfato al fenol se encuentran en la fracción soluble de hígado, riñón e intestino. Algunos compuestos, como fenoles, alcoholes alifáticos y aminas aromáticas forman derivados sulfato. En el caso de alcoholes y fenoles, los conjugados se denominan sulfato etéreo. En el cuerpo existen varios compuestos en forma de sulfatos, constituidos por reacciones idénticas a las de algunos sulfatos. Los conjugados endógenos comprenden heparina, sulfato de tirosina, adrenalina, noradrenalina, progesterona y otros. La mayoría de las especies son capaces de formar derivados sulfato; sin embargo, el cerdo y probablemente algunos peces no lo pueden sintetizar (cuadro 6-6).

Metilación: es una vía metabólica de poca importancia para los medicamentos. En algunos casos, los productos metabólicos presentan gran actividad biológica (adrenalina, 6-metil-mercaptopurina). En esta reacción, un grupo metil activado reacciona con varios aceptadores en presencia de una metiltransferasa. En el cuadro 6-7 se muestran algunos ejemplos de este tipo de reacción.

Conjugación con aminas endógenas: quizá la formación de ácido hipúrico al administrar ácido benzoico, que se mezcla con la glicina endógena, haya sido la primera demostración del metabolismo de los fármacos. Algunos compuestos orgánicos, como los ácidos biliares, forman también derivados con glicina (reacción en microsomas). El tipo de amina que se utiliza para la conjugación depende de la especie; p. ej., el ser humano y algunos monos utilizan glutamina para conjugar ácidos orgánicos (fenilacético), y en reptiles y ciertas aves (gallina, pato, pavo) se usa la ornitina.

Conjugación con ácidos endógenos: la acetilación es la reacción más común de este grupo. Se lleva a cabo en muchos tejidos con aminas aromáticas primarias, aminas alifáticas, colina y otras. La conjugación con grupos acetil puede alterar la solubilidad relativa y aumentar la toxicidad renal. Esta reacción se lleva a cabo en las células reticuloendoteliales de hígado, pulmón, bazo y mucosa. El perro es una de las especies que tiene una tasa baja de excreción de los derivados acetilados de las aminas aromáticas e hidrazidas. Por esta razón es más

Cuadro 6-4. Tipos de conjugación en animales

Conjugado	Principales grupos de conjugación	Deficientes
Conjugación con ácido glucurónico	–OH, –COOH, –NH_2, NH–SH	Gato, rata wistar
Conjugación con sulfatos	–OH aromáticos –NH_2 aromáticos algunos alcoholes	Cerdos
Conjugación con glicina	–COOH aromáticos alquil –COOH aromáticos	Algunas aves y reptiles
Conjugación con ornitina	–COOH aromáticos	La mayoría
Conjugación con glutamina	–CH_2COOH aromáticos	La mayoría
Acetilación	–NH aromáticas Algunas –NH_2 alifáticas hidrácidas –SO_2NH_2	Perros
Síntesis del ácido mercaptúrico	Hidrocarburos aromáticos, –Cl, Br–, –F, NO_2	Cobayo y ser humano
Metilación	–OH aromáticos NH_2 > NH, –N, –SH	

Cuadro 6-5. Fármacos que se conjugan con el ácido glucurónico

Tipo	Ejemplo	Especies deficientes
(a) Alcohol hidróxido primario	Tricloroetanol	Gato, pez y rata (wistar)
Alcohol secundario	Butan-2-ol	El gato sintetiza UDPGA, pero carece de glucuroniltransferasas para la conjugación En peces, la falta de excreción glucurónica se debe a deficiencia de UDPGA En las ratas, el valor de UDPGA es normal excepto que el de O-glucuroniltransferasas está disminuido
Alcohol terciario	Terci-butil-alcohol	
Fenólico	Fenol	
Enólico	4-Hidroxicumarina	
Hidroxilamina	N-hidroxi-2-acetil-aminofluoreno	
(b) Carboxílico aromático carbocíclico	Ácido benzoico	
Alifático Alquílico Aril-alquílico	Ácido 2-etil-hexoico Ácido fenilacético	
(c) Amino aromático	Anilina	Gatos
Carboxiamida	2-metil-2-propil-1,3-propanodiol dicarbamato (meprobamato) Sulfadimetoxina	
Sulfonamida	Sulfisoxasol	Perros
Heterocíclico		

Cuadro 6-6. Compuestos que se conjugan con sulfato

Hidroxilos	Ejemplos
Fenoles Carbocíclicos	Fenol
Heterocíclicos	3-Hidroxicumarina
Esteroides	Estrona
Alcoholes Primario alifático Secundario esteroideo	Etanol
Compuestos amino	
Aminas aromáticas	Anilina

Cuadro 6-7. Ejemplos de metilación de algunas sustancias

Metilación	Ejemplos
Aminas (alifáticas)	Fenol
Primaria Secundaria	Noradrenalina Ácido guanidoacético
Terciaria	Dimetilamino
N-heterocíclicos	Piridina
N-secundaria	Histamina
S-metilación	
Tiopirimidina	Tiouracilo

común encontrar reacciones colaterales adversas cuando se administran preparados de sulfonamida-trimetoprim en perros, como epidermólisis necrosante, queratoconjuntivitis seca, etc. Las diferencias más importantes entre las reacciones sintéticas o de conjugación y las no sintéticas se resumen en el cuadro 6-8.

Biodisponibilidad y bioequivalencia

Durante mucho tiempo se consideró que dos productos equivalentes de diferente marca al administrarse en la misma cantidad de principio activo, deberían ser igualmente eficaces en la práctica clínica. Sin embargo no siempre sucede así, como han demostrado los recientes avances de la farmacocinética. Entre formulaciones aparentemente idénticas puede haber diferencias, tanto en el porcentaje del principio activo que es liberado, como en la tasa a la cual dicho principio se libera; en apariencia, estas diferencias causan los distintos índices en las concentraciones plasmáticas máximas del medicamento, así como en la duración del efecto.

Asimismo, se pueden encontrar diferencias en la biodisponibilidad en distintos lotes de un mismo producto elaborado por el mismo fabricante si los controles de calidad en la producción son deficientes. En este sentido, si el padecimiento que se debe tratar es grave y el valor plasmático es crítico, en términos de seguridad y eficacia podrían presentarse graves complicaciones (fig. 6-12). Por esta razón, se cambian las formulaciones con objeto de modificar la absorción de los fármacos.

Conforme se han obtenido más datos al respecto, se ha hecho evidente la necesidad de crear un área que se especialice en el estudio de estas variables. Las investigaciones adelantadas en el área produjeron la *biofarmacia*, la cual es una especialidad que se encarga del estudio de los diferentes factores que pueden influir en la biodisponibilidad, controlando la tendencia de dichos factores a complicar la terapéutica farmacológica.

Una de las maneras más comunes de investigar la biodisponibilidad de diferentes preparaciones supuestamente equivalentes es comparar la forma y área de la curva tiempo-concentración plasmática. Así, se puede detectar la fracción de la dosis de medicamento absorbida, relacionando el área bajo la curva con aquella que se obtiene al administrar la misma dosis por vía IV.

En la mayor parte de los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia basta con determinar los siguientes datos:

Cuadro 6-8. Principales características de biotransformación sintética y no sintética

Reacciones sintéticas	Reacciones no sintéticas
A. Tipo de reacción	
Determinada por los grupos funcionales, muy limitada en número, relativamente predecible	Determinada por los grupos funcionales, muy amplia variedad, relativamente impredecible
B. Metabolitos	
Casi siempre menos liposolubles Por lo regular son farmacológicamente inactivos	Usualmente menos liposoluble Pueden tener menor, igual o mayor actividad

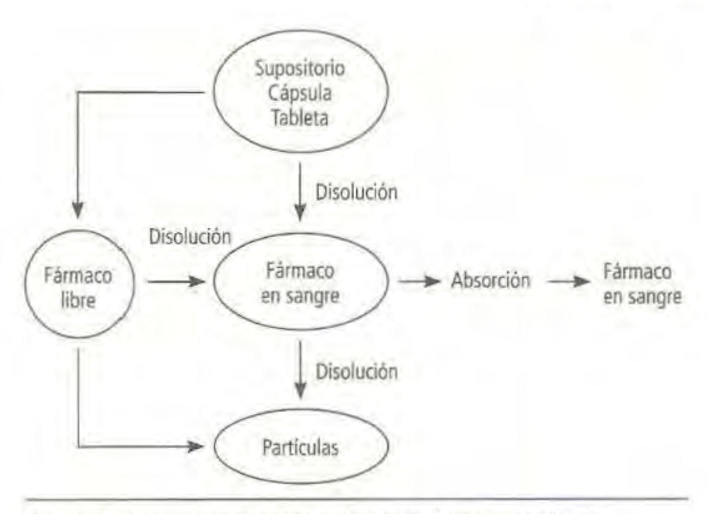


Fig. 6-12. Etapas para la disolución de un fármaco según su presentación farmacéutica.

- Máxima concentración plasmática ($Cp_{máx}$)
- Tiempo en que se obtiene la máxima concentración del fármaco ($T_{máx}$)
- Área de la concentración plasmática bajo la curva (AUC y AUMC)
- Vida media de absorción y vida media de eliminación ($T_{½}ab$ y $T_{½}\beta$)

Estos índices se ilustran en la figura 6-13.

El pico del valor plasmático aumenta tanto con la dosis, como con la velocidad de absorción. De la figura 6-13 se deduce que el área bajo la curva en la concentración plasmática-tiempo es útil para medir el tiempo durante el cual es ocupado determinado volumen de plasma por el medicamento.

Existen algunas variables que alteran la biodisponibilidad del medicamento:

a) Las que afectan la velocidad de desintegración de las tabletas, por ejemplo:
   - presión ejercida por las máquinas de moldeo
   - diferentes excipientes
   - temperatura de la reacción
b) Las que alteran la velocidad de disolución del principio activo, como:
   - el tamaño de la partícula que puede modificar el área superficial disponible para la disolución
c) Las que afectan la velocidad y grado de absorción, esto es, las diferencias moleculares que podrían cambiar la liposolubilidad o el pKa del fármaco.
d) La esteroquímica del principio activo (quiralidad), pues los fármacos a menudo son mezclas de principio activo en las formas dextro y levo.

De lo anterior se deduce que la manipulación o el control de dichas variables recae en gran medida en el fabricante y que, en última instancia, las normas vigentes sobre el control de medicamentos pueden establecer las bioequivalencias correspondientes para cada uno.

La demostración de bioequivalencia de productos farmacéuticos mediante la evaluación clínica está sujeta a una gran cantidad de variables de difícil control, tales como las diferencias en virulencia entre cepas bacterianas, la progresión de la enfermedad, factores concurrentes como mala nutrición, parasitismo, manejo inadecuado del o los animales, estrés, susceptibilidad individual, etc. Por tal razón, se ha definido que los preparados genéricos son bioequivalentes con el producto original cuando sus perfiles de concentración plasmática contra tiempo son estadísticamente similares ($P < 0.05$) al confrontarlos con una misma matriz biológica. También se ha establecido por armonización internacional que para que dos productos se consideren bioequivalentes se

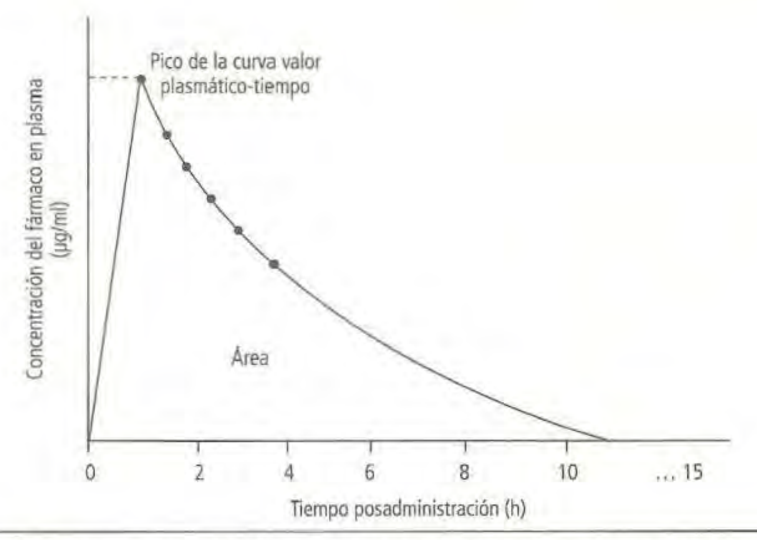


Fig. 6-13. Concentración del fármaco en plasma comparada con la curva de tiempo después de la administración oral de una sola dosis de un fármaco hipotético.

debe tener un 90% de confiabilidad estadística de que los valores de AUC no varíen entre los fármacos evaluados dentro de los límites de 80 a 125 por ciento.

Para calcular la velocidad de disolución se utiliza con frecuencia la ecuación del Noyes-Whitney, que se describe en seguida:

$$dc/dt = Ks\ (Cs - c)$$

Modelo de difusión en capas:

$$G = \frac{D\ (Cs - c)\ I}{h}$$

donde:

D = coeficiente de difusión
G = velocidad de disolución
h = grosor de la película
Cs = solubilidad
c = concentración de soluto
I = medio de disolución

En la mayoría de los estudios de biodisponibilidad, la vía de administración es sin duda una de las variables más importantes que deben considerarse, por lo que las características, ventajas y desventajas de cada una se consideran con detalle en otra parte de este libro. Sin embargo, aquí es conveniente indicar que los medicamentos usados en clínica se pueden dividir en tres categorías, con base en la variable absorción:

1. Los fármacos que se absorben completamente (sulfonamidas, digitoxina, ketoconazol)
2. Aquellos que casi no se absorben (estreptomicina, kanamicina, fenbendazol)
3. Los que se absorben de manera parcial (ampicilina, enrofloxacina, florfenicol, dicumarol)

En la actualidad existe gran interés por conocer las causas que originan tan notables diferencias en el uso de preparados con el mismo principio activo, por lo cual se eligió el término *biodisponibilidad*, que se ha definido como la eficacia relativa de la absorción de una dosis de prueba, en comparación con un preparado estándar por VO o IV. El término se emplea también para describir la cantidad y velocidad de entrada de los fármacos en la circulación y en los tejidos.

Por otro lado, cabe considerar los grandes esfuerzos realizados por la industria farmacéutica para generar nuevas formulaciones de medicamentos con mejores características de absorción. Tal es el caso de la introducción de las cubiertas o capas entéricas diseñadas para resistir la acción de los líquidos gástricos a fin de desintegrarse y disolverse hasta pasar al intestino; de otra manera, el fármaco se podría degradar en el estómago, con la náusea y el vómito subsecuentes ocasionados en casos de irritación gástrica. Casi siempre dichas cubiertas son grasas, ácidos grasos, ceras o ftalatos de acetato de celulosa; sin embargo, el mayor problema reside en la gran variación del tiempo de vaciado gástrico, que fluctúa con la especie animal y el tipo de dieta.

En la actualidad, se han introducido cubiertas laminadas más complejas, con preparaciones llamadas de liberación sostenida o continua, que consisten en una capa externa soluble y un centro insoluble. De esta manera, la capa externa proporciona una dosis inicial seguida por una liberación más lenta del centro.

Asimismo, también se debe tener en cuenta que la velocidad de movimiento por las vías gastrointestinales puede afectar la cantidad que se absorbe del preparado, ya que si el contenido intestinal se mueve con mucha rapidez, una fracción del medicamento se eliminará con las heces.

Excreción

La absorción y distribución de los fármacos están siempre ligadas al inicio de su efecto, y la biotransformación y la redistribución de los medicamentos constituyen, junto con la excreción, los parámetros que determinan la duración del efecto del fármaco. En términos generales, los mecanismos de excreción dependen de las mismas leyes descritas para la distribución; por ello, las velocidades de excreción de los medicamentos dependerán de las propiedades hemodinámicas del individuo. Asimismo, las características de excreción serán diferentes en los animales enfermos, e incluso entre individuos sanos de la misma especie. En orden de importancia, las vías de excreción de los medicamentos son: renal, biliar, pulmonar, mamaria, salival, a través de la piel, a través de las secreciones gastrointestinales y genital.

Excreción renal

Se sabe bien que la homeostasis de líquidos y electrólitos del organismo depende del riñón y que éste excreta las sustancias indeseables. La nefrona es la unidad renal por la que ocurre la excreción de estas sustancias, entre las cuales se encuentran los fármacos y sus metabolitos. En dicha estructura, la filtración glomerular, la absorción y la resorción pasivas en el túbulo distal, así como el transporte activo en el túbulo proximal, constituyen las tres formas básicas de eliminación de medicamentos. Los riñones filtran 150 L de plasma/día en el cerdo y hasta 380 L de plasma/día en vacas.

El líquido que se recibe en los riñones como plasma es ultrafiltrado a través de las fenestraciones del glomé-

rulo, que no permiten el paso de proteínas. Este ultrafiltrado contiene agua, iones, glucosa y otros nutrimentos, además de sustancias de desecho como urea, fosfatos, sulfatos y otros productos del metabolismo terminal de lípidos, carbohidratos y proteínas. Sin embargo, se calcula que 97-99% de los contenidos de ese ultrafiltrado se reabsorben, principalmente por procesos de tipo fisicoquímico.

Absorción y resorción por difusión pasiva

El pH del filtrado glomerular es inicialmente el del plasma (7.2-7.4), pero después el pH urinario varía según la especie (ácido en carnívoros y omnívoros, y alcalino en rumiantes y equinos), y se puede modificar un poco según el tipo de alimentación. Debido a los procesos de ionización de ácidos débiles en medios básicos y viceversa, se puede inferir que un medicamento alcalino se eliminará con más rapidez en una orina ácida, y en orina alcalina se ionizará más un medicamento ácido, fomentando así su excreción. Esto tiene aplicaciones prácticas, ya que se pueden deducir los resultados farmacológicos; por ejemplo, una aspirina (que es un ácido débil) se eliminará muy rápidamente en bovinos porque su orina es alcalina, o bien, se puede acelerar la excreción de fenobarbital alcalinizando con bicarbonato la orina de un paciente. Así, resulta claro que el proceso de excreción renal por absorción y resorción pasiva depende de los mismos factores que determinarán la absorción y distribución de los medicamentos.

Debido a la variabilidad entre especies que existe en el pH de la orina y aun entre individuos de la misma especie, y por la importancia de tal variabilidad en la excreción de fármacos por procesos pasivos de gradientes de concentración, es obvio que en los medicamentos que se excretan por este mecanismo habrá muchas variaciones en la duración del efecto farmacológico (cuadro 6-9).

Transporte renal activo

En los túbulos proximales de la nefrona hay sistemas enzimáticos que transportan sustancias útiles al organismo, desde el ultrafiltrado a la sangre. Pocos medicamentos se resorben por mecanismos de transporte activo en este sentido; sin embargo, hay dos sistemas enzimáticos encargados de transportar medicamentos de la sangre a la luz de la nefrona. Aunque estos dos sistemas son eficaces, varios fármacos pueden competir por el acarreador, modificando la excreción. Tal es el caso del bloqueo en el transporte activo de penicilina por la interferencia del probenecid, que evita el transporte del antibiótico desde la sangre a la orina por interferencia con los sistemas de acarreo, suministrando así una concentración de penicilina de 100 a 200% en sangre. Los sistemas de transporte activo son poco selectivos; por ejemplo, el probenecid compite con la penicilina y con ácidos como aminosalicílico, aminohipúrico y pantoténico, con la fenolsulftaleína, con 17-cetoesteroides y otros. En general, se sabe que los cationes orgánicos tienden a competir entre sí, pero no lo hacen con los aniones orgánicos, ni estos entre sí. Cuando las sustancias se han transportado al interior de la luz de los túbulos, por el cambio de pH presentan grados variables de ionización, reabsorbiéndose de manera proporcional a dicha ionización.

Es importante señalar que la velocidad de excreción por transporte activo no es afectada por el grado de unión del medicamento a las proteínas plasmáticas, ya que a mayor velocidad de transporte, mayor liberación del fármaco de sus sitios de unión en las proteínas plasmáticas. Así, ampicilina y cloxacilina pueden tener la misma vida media, y sin embargo la ampicilina se une 50% menos a las proteínas plasmáticas que la cloxacilina. En el cuadro 6-10 se presentan algunos medicamentos que se excretan por transporte activo.

Cuadro 6-9. Algunos ejemplos de fármacos que se excretan por vía renal mediante equilibrio por gradiente de concentración y difusión pasiva

De excreción rápida en orina ácida	De excreción rápida en orina alcalina
Anfetaminas	Acetazolamida
Codeína	Barbitúricos
Olepuidina	Ácido nalidíxico
Nicotina	Nitrofurantoína
Procaína	Fenilbutazona
Quinina	Probenecid Sulfonamidas

Cuadro 6-10. Algunos fármacos excretados por transporte activo en el túbulo renal

Ácidos	Bases
Aminoácidos	Colina
Ácido etacrínico	Dopamina
Indometacina	Histamina
Penicilina	Neostigmina
Benzotiazidas	Tetraetilamonio
Salicilatos	

Filtración glomerular

Se ha estimado que las moléculas con peso molecular menor de 68 kDa pueden atravesar las fenestraciones del ovillo en el glomérulo y constituir el ultrafiltrado glomerular. La albúmina más pequeña de la sangre es mayor a dicho valor y no pasará al ultrafiltrado, de modo que los medicamentos unidos a las proteínas plasmáticas no formarán parte de tal filtrado. Casi todos los fármacos se filtran en mayor o menor medida, incluso compuestos que son transportados activamente como la penicilina, que se elimina del cuerpo en un 20% por filtración glomerular. Para estimar el grado de funcionamiento del glomérulo, se ha utilizado el carbohidrato polímero, *inulina*, sustancia que es bioquímicamente inerte (es decir, no se biotransforma) y que no tiene efectos farmacológicos, pero se puede filtrar a través del glomérulo. La inulina no se excreta más que por filtración glomerular, y por ello se puede calcular el grado de filtración glomerular (o depuración renal) con la siguiente fórmula:

$$\text{Grado de filtración glomerular (depuración renal)} = \frac{\text{Cantidad de inulina excretada en la orina/min}}{\text{Concentración de inulina en plasma}}$$

El valor para la inulina en mamíferos es de 125 a 130 ml/min con sus ajustes por peso. En las aves la filtración glomerular es la mitad, al igual que en animales seniles. Este dato se ha denominado depuración renal y sirve de referencia para valorar en mamíferos la función renal y la forma en que otros medicamentos se excretan, utilizando el parámetro que se llama *proporción de excreción*, que se obtiene con la siguiente fórmula:

$$\text{Proporción de excreción} = \frac{\text{Depuración renal del fármaco (ml/min)}}{\text{Depuración renal de la inulina (ml/min)}}$$

Si se entiende como depuración renal a la cantidad de sangre que se requiere para excretar por vía renal la proporción del medicamento encontrada en la orina, tendremos entonces que un fármaco que se excreta totalmente en 1 min tendrá un valor de depuración renal igual al volumen total de sangre que pasa en 1 min por el riñón y que equivale, en un cerdo joven de 70 kg de peso, a cerca de 650 ml/min. Es evidente que si la velocidad de excreción resulta menor a la unidad, se supone que el medicamento se filtra y en parte se resorbe en los túbulos. Si el resultado es superior a la unidad, es seguro que el fármaco además se filtra y excreta por cualquiera de los otros dos mecanismos (absorción y reabsorción pasivas, o transporte tubular activo).

El valor máximo que se puede obtener es cercano a 5; la velocidad de excreción de cero corresponde a sustancias que no se excretan, como la glucosa, que se reabsorberá por completo en los túbulos proximales.

En farmacocinética es importante no confundir los términos. La depuración renal es distinta de la proporción de excreción, y ésta difiere a su vez de la velocidad de excreción urinaria, que se obtiene mediante la siguiente fórmula:

$$\text{Velocidad de excreción urinaria } (\mu g/h) = \frac{\text{Volumen de orina (ml)} \times \text{concentración (mg/ml) del medicamento}}{\text{Tiempo de colecta (h)}}$$

Por ejemplo:

Si un perro recibe 250 mg de ampicilina y se colecta su orina durante 3 h, para un total de 150 ml a una concentración de 10 µg/ml, la velocidad de excreción urinaria será:

$$\text{Velocidad de excreción urinaria} = \frac{150 \times 10}{3} = 500\ \mu g/h$$

Es evidente que la condición fisiológica del individuo modifica los parámetros descritos. Por ejemplo, la reducción del flujo sanguíneo renal por isquemia (con una reducción mínima de 30% del riego) reduce el filtrado glomerular y, por tanto, la excreción de un fármaco. La edad también modifica la velocidad de excreción, ya que los neonatos tienen proporcionalmente menor flujo sanguíneo glomerular que los adultos y el filtrado es menor; lo mismo sucede en animales seniles, en los que el transporte activo está disminuido.

Excreción biliar

El hígado de las diversas especies secreta al duodeno una cantidad considerable de bilis, que varía aproxima-

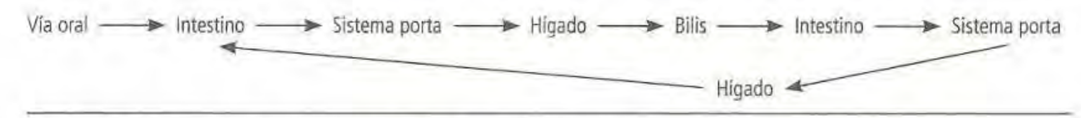


Fig. 6-14. Representación esquemática del ciclo enterohepático.

damente desde 0.5 L en el perro hasta 3 a 5 L en la vaca; 90% de esta cantidad se reabsorbe. Junto con la bilis, pueden ingresar al duodeno algunos medicamentos que se reabsorben en alta proporción para volver a pasar al hígado en lo que se ha descrito como *ciclo enterohepático*, que se resume en la figura 6-14.

Es evidente que la existencia de este ciclo modificará el cálculo de los parámetros cinéticos, pero no todos los fármacos que llegan al intestino por la bilis se reabsorben. Por ejemplo, los compuestos cuaternarios de amonio se ionizan en el intestino y no se reabsorben. Para otros medicamentos, esta forma de excreción es de suma importancia: p. ej., 50 a 100% del dietilestilbestrol se elimina por la bilis, al igual que algunos antibióticos como oxitetraciclina, ampicilina, rifamicina y eritromicina. Se sabe que los fármacos que se excretan por la bilis por lo general tienen peso molecular que varía alrededor de 500, nunca menor de 200, aunque este último dato varía con la especie y la composición del medicamento. El fármaco se excreta de alguna de tres formas: sin cambio, conjugado con ácido glucurónido, o conjugado con glutatión. Al parecer, en la secreción biliar no se presenta de manera significativa otro tipo de conjugados. Quizá el aumento del peso molecular que sufren los conjugados (176 Da para glucurónido y 300 Da para glutatión) determine por qué la conjugación no se hace con otras sustancias que no lograrían incrementar el peso molecular del fármaco hasta el intervalo señalado de 200 a 500 Da. Los medicamentos que se excretan en la bilis sin ser biotransformados deben tener un grupo polar, como es el caso del cromoglicato sódico (utilizado contra el asma), que tiene un grupo carboxílico.

En ocasiones, durante la ingestión de alimentos, algunos fármacos se liberan al torrente sanguíneo a partir de la vesícula biliar, porque este órgano puede llegar a constituir un verdadero reservorio que aumente la concentración sanguínea de un fármaco después de una comida, como ocurre con glucósidos, digitálicos, algunos derivados de las benzodiazepinas (diazepam) y practotol.

La excreción hepática es de mucha importancia para algunos medicamentos, como el citrato de clomifén (agonista estrogénico), que se elimina por completo por esta vía. La doxiciclina (que se puede administrar a pacientes con insuficiencia renal) se elimina vía biliar y a través de secreciones intestinales, y la ampicilina se concentra en secreciones biliares y es un recurso excelente contra infecciones por *Salmonella sp.* a este nivel.

Para evaluar la integridad de la función hepática se utiliza la sulfabromoftaleína, que en situaciones normales se elimina por la bilis en alrededor de 30 min. Si por análisis sanguíneo se cuantifica que aún hay sulfabromoftaleína en plasma, se puede sospechar que existe disfunción hepática.

Excreción pulmonar

Esta vía de excreción es especialmente importante para eliminar los gases. De estos últimos, el mejor ejemplo lo constituyen los anestésicos inhalados, que en virtud del gradiente de concentración adecuado, se eliminan rápido cuando se suspende su administración.

Excreción por la saliva

Los fármacos pasan a la saliva en su forma no ionizada, de modo que la concentración del medicamento dependerá de la relación del pH de la saliva (cuadro 6-11) y el medicamento y su pKa. Si se toman en cuenta las variaciones en el pH de la saliva de las distintas especies, se infiere el grado de concentración en este líquido, tomando el pH de la sangre como 7.4. De cualquier manera, se cree que en las glándulas salivales se concentran más los medicamentos de reacción alcalina, alcanzando concentraciones que equivaldrían a 0.1% del peso de la glándula. Quizá esta distribución explique la causa de la "boca seca" que sufren algunos pacientes tratados con medicamentos del tipo de oleandomicina, troleandomicina, antipirina, etc. En algunos casos se ha observado transporte activo, lográndose concentraciones dos a tres veces superiores a las del plasma, como es el caso del litio (antipsicótico) y de compuestos como

Cuadro 6-11. Valores de pH de la saliva en especies domésticas

Especie	pH
Cerdo	7.32
Perro	7.45
Caballo	7.56
Vaca	8.1 a 8.23
Gata	7.5

penicilina, probenecid y otros aniones. La troleandomicina se concentra en la saliva.

Por la saliva se eliminan muchos fármacos y ésta puede constituir una vía de excreción que permite una acción colateral del medicamento, a menudo indeseable. Por ejemplo, la difenilhidantoína se acumula en la saliva y en mucosa oral, con lo que induce hiperplasia gingival. También se eliminan por la saliva sulfonamidas (que pueden favorecer la aparición de ulceraciones), clonidina, fenobarbital, rifampicina, salicilatos, primidona, procainamida, digoxina, etc. La saliva puede ser una muestra (aunque variable) de gran utilidad para tratar pacientes en situaciones que requieren dosificaciones exactas. Tal es el caso de la digoxina, digitálico cardiaco que resulta útil en la insuficiencia cardiaca y que al eliminarse por la saliva puede dar una buena pista al médico para evitar la sobredosificación y la intoxicación por digitálicos. Estos estudios aún no se aplican de manera regular, pero tal vez se genere una creciente práctica de ellos.

Debe señalarse que la cantidad del fármaco que pasa a la saliva no depende de la cantidad de saliva producida, pues el paso de los medicamentos es por difusión pasiva y no por filtración plasmática.

Excreción mamaria

La persistencia de antibióticos, antiparasitarios y otros fármacos en la leche del ganado bovino ha suscitado muchas preocupaciones por lo que pudiera significar en términos de salud pública. De manera ideal, se procura detectar actividad antibiótica en leche y decomisar ésta si se excede cierto valor. Aunque la detección de antibióticos es posible mediante pruebas biológicas relativamente simples, aún no se ha logrado la detección de cualquier antibiótico a concentración alguna, y es muy probable que aún no se haya estimado con objetividad el peligro que estos residuos provocan, ya sea por generar resistencias bacterianas o por inducir hipersensibilidad a un antibiótico, así como por otros efectos aún no bien determinados. Lo mismo se aplica a otras sustancias que se encuentran en la leche de ganado vacuno, como antihelmínticos, promotores del crecimiento, etc., de los que se sabe aún menos. Debido a que el pH de la leche es ligeramente ácido (6.5 a 6.9), sobre todo con respecto al plasma (7.4), los medicamentos alcalinos tienden a concentrarse en la leche, y llegan a estar 4.5 veces más concentrados en el tejido mamario que en el plasma (p. ej., la eritromicina). Véanse mayores detalles sobre este tema en el capítulo 46, correspondiente a mastitis, y en el cuadro 6-12.

Otras vías de excreción (gastrointestinal, por sudor y genital)

Algunas sustancias se concentran en grado variable en estómago, intestino, aparato genital o piel. Sin embargo, la importancia farmacológica de esto es escasa, salvo algunas excepciones. Por ejemplo, la toxicidad de las tetraciclinas en el ganado bovino, y sobre todo en los equinos, se debe a que se concentran en intestino por secreción intestinal de la tetraciclina, provocando desequilibrio en la flora bacteriana. Vale la pena mencionar que minociclina y demeclociclina no tienen esta toxicidad. Este mismo grupo de antibióticos puede alcanzar

Cuadro 6-12. Proporción plasma/leche de las concentraciones de diversos antibióticos

Sustancia	Concentración proporcional en plasma/leche
Ácido acetilsalicílico	1:1
Cloranfenicol	1:0.75
Penicilina	1:0.2
Ampicilina	1:0.26
Sulfadimetoxina	1:0.19
Sulfametacina	1:0.55
Tilosina	1:3
Lincomicina	1:2.83
Trimetoprim	1:2.5 a 5.0
Eritromicina	1:4 a 7
Kanamicina	1:0.6 a 0.8
Estreptomicina	1:0.5 a 0.7
Tetraciclina	1:0.8 a 0.95

concentraciones terapéuticas en todo el aparato genital cuando se administran por vía parenteral. Empero, se sabe poco sobre la excreción por esta vía, y tal vez no sea de importancia.

El interés por los estudios de concentración de medicamentos a nivel genital estriba en gran parte en la teratogénesis que en ocasiones induce.

Por el sudor se eliminan iones yodo y bromo, ácido salicílico, ácido benzoico, plomo, arsénico, mercurio, hierro, alcohol, etc. Una de las sustancias que más se concentran en el sudor es la urea, así como algunas sulfonamidas, aunque en menor grado.

Cinética de la excreción

Existe un concepto o valor denominado depuración, que se define según el caso; hay depuración total del organismo y depuración renal. La *depuración total* o *corporal* es la cantidad de sangre que queda libre del fármaco por varias vías en una unidad de tiempo y se expresa en mililitros/minuto/kilogramo.

El valor de la depuración (Dp) se calcula así:

$$Dp = \beta\ Vd_{\text{área}}$$

donde:

β = tangente del ángulo
Vd = volumen de distribución aparente obtenido mediante el cálculo del área bajo la curva

Tanto β como Vd se obtuvieron de la curva de eliminación semilogarítmica (véase antes el cálculo de volumen de distribución).

Como se mencionó, uno de los parámetros de excreción más importantes es la velocidad de excreción renal. Con frecuencia resulta más conveniente llevar a cabo estudios cinéticos (de excreción) con los datos obtenidos de la excreción renal, ya que de esa manera se evita la invasión y no se añade estrés al confinamiento de un animal. Por ejemplo, algunos datos de la cinética de los medicamentos en aves se determinan más fácilmente cuando se calculan a partir de las concentraciones en la orina, como se muestra en el cuadro 6-13.

Vida media

La eliminación de la forma activa del medicamento depende esencialmente de los procesos de biotransformación y excreción, aunque también de otros factores, entre los que destacan el volumen de distribución y la unión del fármaco a proteínas plasmáticas. La forma más utilizada de expresar la velocidad a que se eliminan los medicamentos es mediante el concepto *vida media* ($T_{½}$). La vida media se define como el tiempo necesario para que se reduzca 50% una concentración plasmática determinada; es decir, significa, p. ej., que el tiempo necesario para reducir la concentración plasmática de 100 mg/ml a 50 mg/ml es el mismo que se requiere para disminuir la concentración de 50 mg/ml a 25 mg/ml. Esto se aplica a los medicamentos que se comportan con cinética de primer orden, en los que el proceso de eliminación es exponencial. Para conocer la vida media de un fármaco y saber si su cinética es de primer orden, deben administrarse dosis diferentes a los animales de experimentación, y comparar entre sí los valores obtenidos. Si los valores de la vida media difieren de modo considerable, se puede inferir que el medicamento se comporta con cinética de orden cero; en tal caso, al aumentar la dosis se modifica la vida media, ya que los fármacos de orden cero se eliminan a velocidad constante, casi siempre mediante procesos de capacidad limitada, como los enzimáticos, de transporte activo, etcétera.

Algunos ejemplos de fármacos que tienen vida media variable con la dosis (cinética de orden cero) incluyen pirazolonas (fenilbutazona, oxifenbutazona, dipirona), salicilatos en los gatos, y otros más. Este tipo de medicamentos suelen tener cinética inicial de orden cero que finaliza en primer orden, aunque para fines prácticos tal consideración es meramente académica, pues su comportamiento es típico de excreción constante. Así, la mayor parte de los medicamentos tienen excreción —y, por tanto, vida media— de primer orden.

La vida media en ambos casos se calcula dividiendo la constante 0.693 [logaritmo natural (ln) de 2] entre β, que es la constante híbrida de la fase de distribución-eliminación y que constituye el valor negativo de la pendiente de la fase lineal de la gráfica semilogarítmica de concentración plasmática contra tiempo.

Cuadro 6-13. Ejemplos de la obtención de datos sobre la biocinética de algunos fármacos en ciertas aves

1. La vida media se obtiene de la misma forma que los datos en sangre, utilizando una gráfica semilogarítmica ($T_{1/2}$)
2. La constante de eliminación se obtiene dividiendo 0.693 entre la vida media (K)
3. La constante de velocidad de eliminación urinaria se determina dividiendo el valor de la intersección de la curva de eliminación renal en el eje de las "Y" entre la dosis total administrada (K_e)
4. La constante de velocidad de excreción extrarrenal se obtiene restando de K el valor de K_e ($K - K_e$), y se debe básicamente a biotransformación

Por tanto:

$$T_{½} = \frac{0.693}{\beta}$$

donde:

$$\beta = \frac{Y_2 - Y_1}{X_2 - X_1} = \tan = \frac{\text{cateto opuesto}}{\text{cateto adyacente}}$$

Es importante convertir los valores logarítmicos (Y) en aritméticos, utilizando la tabla de logaritmos naturales.

El valor de la $T_{½}$ se puede obtener también directamente de la gráfica semilogarítmica de concentración plasmática contra tiempo, como se ilustra en la figura 6-15.

La dosificación repetida de un medicamento con cinética de orden cero tiende a la acumulación, mientras que la dosificación de un medicamento de primer orden induce menor acumulación (fig. 6-16), ya que en el primer caso la vida media se modifica, y las concentraciones plasmáticas se alteran a la segunda, tercera, cuarta y demás dosificaciones. En la cinética de orden cero, la vida media permanece constante y el efecto de acumulación es menor.

La vida media variará entre animales sanos y enfermos, como lo ejemplifica el hecho de que la cefaloridina, con vida media de 30 min, cambiará a una vida media de 10 o 15 h si existe una leve lesión renal. La vida media varía entre especies y aun con la edad: los sujetos jóvenes son menos capaces de excretar. Otros factores, como la presencia de otros fármacos que modifiquen los mecanismos de excreción o la biotransformación, alteran en grado considerable el valor de la vida media; incluso un cambio notorio en el pH afecta el grado de ionización urinaria del medicamento y, por ende, su vida media. Tal es el caso de las diferencias en la vida media de la aspirina en bovinos y perros.

Se puede predecir de manera aproximada la cantidad de residuos existentes de un medicamento al conocer su vida media, pues lógicamente la concentración plasmática al administrar la última dosis se reduce a la mitad en la primera vida media, a un cuarto en la segunda vida media, a un octavo en la tecera y así sucesivamente. De tal suerte que a las 10 $T_{½}$ β, se elimina 99.99% del fármaco y, por acuerdo general, el tiempo mínimo de eliminación de un fármaco a menudo se calcula multiplicando $T_{½}$ β × 20.

Residuos de fármacos en productos de origen animal

Datos generales

Ante los retos que impone la comercialización global de productos de origen animal, México debe estar preparado tanto para exportar productos que se ajusten

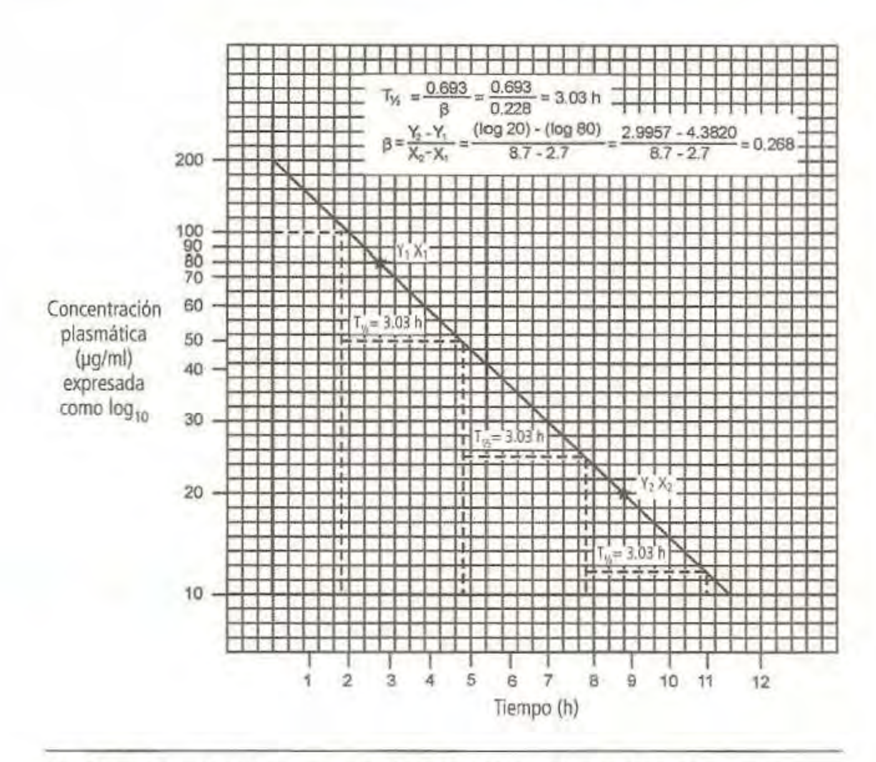


Fig. 6-15. Formas gráficas y semigráficas de obtener el valor de la vida media ($T_{1/2}$) de un fármaco, utilizando la parte lineal de la gráfica semilogarítmica de concentración con respecto a tiempo.

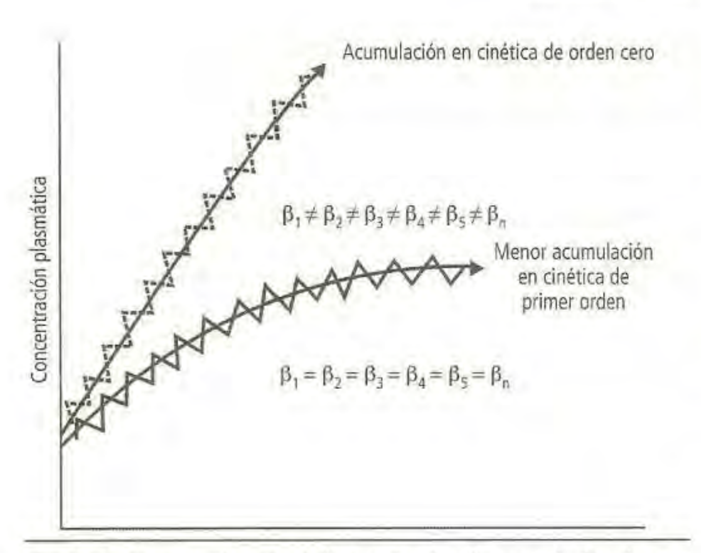


Fig. 6-16. Esquematización de las tendencias de acumulación de un fármaco de cinética de orden cero y de primer orden. En el primer caso las constantes de eliminación (β) difieren, mientras que en el segundo permanecen idénticas.

a las normas internacionales como para seleccionar y constatar que los productos que importa no contengan residuos de compuestos químicos diversos. Para ello, son necesarias las siguientes acciones:

1. Establecimiento de valores mínimos de todos los medicamentos y productos químicos utilizados en agricultura y ganadería en el país
2. Definición de los periodos de retiro de cada principio activo, cada vía de aplicación y cada marca de dicho principio activo, ya que la presencia de distintos vehículos puede modificar la persistencia de residuos. Además, se debe tomar en cuenta la enfermedad que padecía el individuo, pues es claro que en estas condiciones son múltiples las alteraciones que modificarían la permanencia del fármaco en el organismo
3. Establecimiento de un centro independiente de constatación de residuos, dotado de la tecnología suficiente para detectar los residuos de los distintos principios activos a los valores exigidos en el mundo y en México
4. En un centro de las características mencionadas, se puede también incluir el servicio de farmacocinética en veterinaria, como enfoque adicional al control del uso de medicamento en veterinaria. Un servicio similar se ha aplicado en países como Estados Unidos: el Food Animal Residue Avoidance Data Bank, lugar en el que se cuenta con fuentes de información constante sobre datos farmacocinéticos y de residuos

La aplicación de las acciones mencionadas requiere la participación de los fabricantes de medicamentos en el país, la de las oficinas reguladoras del uso de fármacos a nivel gubernamental y, como tercera instancia, y de preferencia a nivel universitario, el centro de constatación. La conciliación de estas tres entidades aún no se ha dado en la República Mexicana. No obstante, el Código Sanitario especifica que no deben existir residuos de medicamentos u otros compuestos químicos en los productos derivados de animales para el consumo humano, y en fechas recientes se han empezado a establecer límites máximos de residuos en productos de origen animal, en buena medida conforme a las normas internacionales que propone el *Codex Alimentarius*, comisión dependiente de la Organización Mundial de la Salud.

De cualquier manera, la obligación y responsabilidad de procurar el mantenimiento de la calidad de los productos derivados de animales recae en el médico veterinario. Este profesional es quien debe conocer las características cinéticas básicas de cada medicamento que usa, de manera que se encuentre capacitado para tomar una decisión concreta en cuanto a tiempos de retiro, ante la gran cantidad de fármacos y presentaciones comerciales de éstos en el mercado nacional.

En la figura 6-17 se muestra un esquema del destino de los medicamentos en el organismo. Ahí aparecen tanto los diferentes niveles a los que puede llegar un fármaco, como las dificultades para que un principio activo se elimine de algún sitio.

Concepto y eficacia de la vida media de un fármaco

De manera general, la farmacocinética pretende cuantificar los efectos de un medicamento en el tiempo. Para ello se utilizan modelos que permiten predecir la permanencia de un principio activo en el organismo. La manera en que esto se logra es a través del uso de regresiones de la relación concentración plasmática contra tiempo (fig. 6-18). Al realizar este procedimiento se obtienen tres pendientes, denominadas α (para la fase de distribución), β (para la fase de distribución-eliminación) y δ (para la fase posterapéutica en concentraciones que varían generalmente de 0.1 a 1 μg/ml). Estos ángulos se manifiestan aritméticamente con el valor de su tangente.

Mediante el análisis de estas fases se puede predecir la permanencia de una molécula en el organismo, ya que con ellas se obtiene la vida media del fármaco en sus diferentes fases. Esto se puede realizar de manera gráfica o mediante la ecuación:

$$\text{Vida media} = 0.693/\text{pendiente } (\beta, \alpha \text{ o } \delta)$$

donde 0.693 es el logaritmo natural (ln o logn) de 2, constante necesaria para obtener el valor de vida media si se le define como el tiempo necesario para reducir a la mitad cualquier concentración en el plasma.

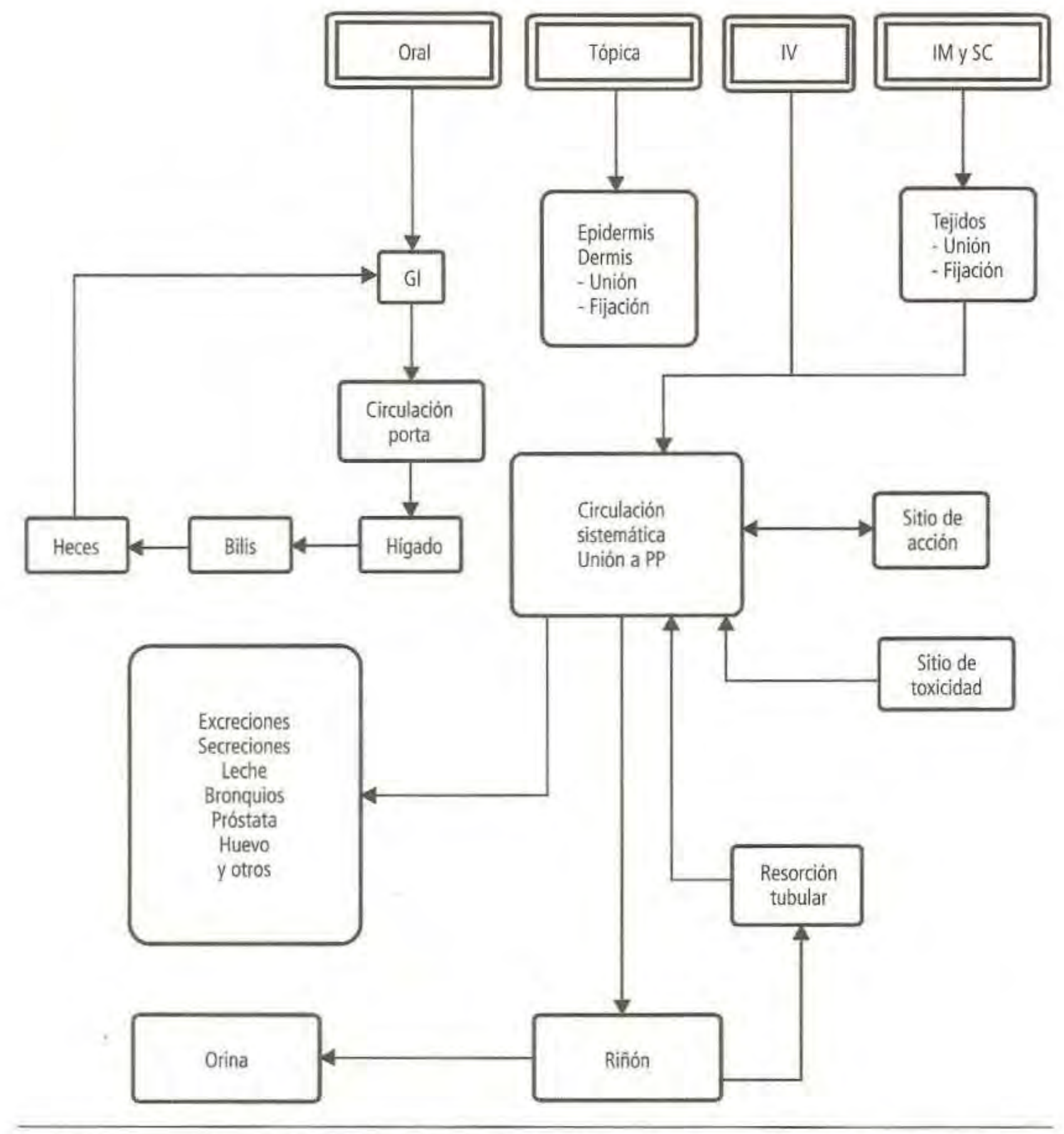


Fig. 6-17. Esquematización del destino de los fármacos en el organismo animal. IV = vía intravenosa; IM = vía intramuscular; SC = vía subcutánea; GI = vías gastrointestinales; PP = proteínas plasmáticas.

Recuérdese que el intervalo de dosificación lo proporciona el valor terapéutico de un fármaco para una bacteria en una especie dada; p. ej., 1 mg/ml para gentamicina, lo que tendrá una duración de 10 h en el cerdo, mientras que el punto terminal de retiro de rastro lo dará el valor de residuo permisible máximo especificado para ese medicamento, que se predice a través del valor de la vida media de la fase δ. En el caso de la gentamicina, como en el de la mayoría de los aminoglucósidos, varía entre 30 y 60 h en el animal sano.

Al multiplicar por 10 la vida media de un fármaco, se obtiene una eliminación equivalente a 99.9%. Esto es, 50% en la primera vida media, 75% en la segunda, 87.5% en la tercera, etc., que se puede expresar en la ecuación exponencial siguiente:

$$\text{Conc T} = (\text{Conc I})\ e^{-(0.693/\text{vida media})\ (T)}$$

donde:

Conc T = concentración en un tiempo dado
Conc I = concentración inicial
T = tiempo

Se puede utilizar esta fórmula, o bien recurrir al simple procedimiento de reducción exponencial de la concentración, de manera que un medicamento que inicia con una concentración plasmática de 10 mg/ml llegará a 0.0097 mg/ml en 10 vidas medias. Por ejemplo, para encontrar la cantidad de residuo encontrado después de siete días en una gentamicina que tenga una vida media δ de un día, al sustituir en la fórmula anterior se tiene:

$$\text{Conc T} = (10 \text{ partes por millón, ppm})\ e^{-(0.693/\text{vida media})\ (T)}$$

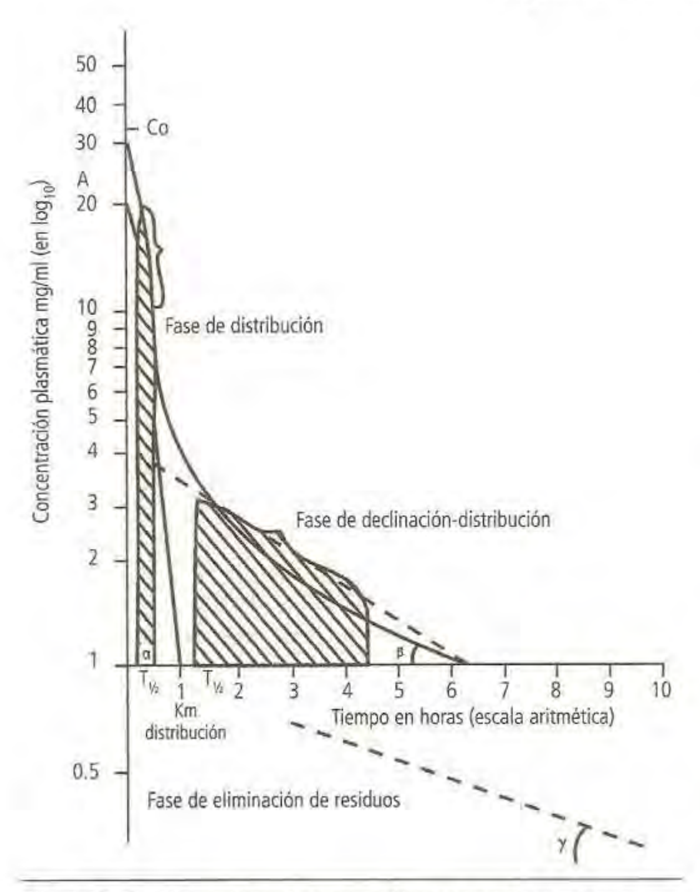


Fig. 6-18. Tres fases del destino de un fármaco en el organismo.

donde:

T = 7 días;

Entonces:

$$\text{Conc T} = (10)e^{-4.851}$$
$$= 0.078 \text{ ppm*}$$

Por otro lado, la vida media está relacionada por lo menos con otras dos variables farmacocinéticas: el volumen de distribución y la depuración, de la siguiente manera:

$$\text{Vida media} = (0.693) \times Vd_{AUC}/CL_B$$
$$CL_B = Vd_{AUC} \times \alpha, \beta \text{ o } \delta$$

donde:

Vd_{AUC} = volumen de distribución de área**
CL_B = Depuración de la sangre de un fármaco en la fase de distribución (α), en la de distribución-eliminación (β) o en la fase δ***

La utilidad de visualizar la vida media como función del Vd_{AUC} y de CL_B es que estas dos variables reflejan el estado fisiológico del animal; por ejemplo, una función renal disminuida reducirá la tasa de CL_B y retardará la eliminación del fármaco, aumentando su vida media. De este modo, si se reduce la depuración 50%, se tienen mejores condiciones para incrementar el volumen de distribución, pues el medicamento permanece más tiempo en el organismo. Si estas dos condiciones se combinan, entonces aumentará de modo proporcional la vida media.

Modificación de la vida media por la presencia de vehículo y la vía de administración

Un determinante clave de la vida media de un medicamento es la velocidad de absorción; si ésta es inferior a la velocidad de eliminación ($T_{½}\beta < T_{½ abs}$), entonces $T_{½ abs}$ representará la vida media biológica determinante de la permanencia del fármaco en el organismo; por ejemplo, la prolongación de la permanencia en el organismo de oxitetraciclina en preparaciones de larga acción, o la adición de procaína a la benzilpenicilina G para prolongar su efecto. De manera similar, no se pueden extrapolar datos de eliminación de residuos a partir de un sitio de aplicación con respecto a otro. En estos casos habrá diferencias por la perfusión de tejido (p. ej., adiposo en comparación con muscular), presencia de barreras especialmente (útero), alteración del tránsito gastrointestinal, presencia de tejido fibroso previo, etcétera.

Tiempos de retiro

En condiciones habituales, los tiempos de retiro se establecen con base en tres criterios:

* En una calculadora se utiliza "e" o "INV LN".

** Constante relativa que indica la cantidad de fluido extraplasmático necesaria para diluir un fármaco a la misma concentración que la que teóricamente se halla en el plasma, y que se obtiene mediante la siguiente fórmula para medicamentos que se comportan en el organismo con cinética de dos compartimientos:

Vd_{AUC} = log de Co/(A/α + B/β) β   para la fase de distribución-eliminación

Vd_{AUC} = log de Co/AUC δ   para la fase δ

*** Se refiere a la cantidad de sangre que queda libre del fármaco por unidad de tiempo, y generalmente se expresa como ml/kg/min.

1. Peligro que genera el residuo para la salud del ser humano
2. Consideraciones quimicoanalíticas
3. Órgano que ha de analizarse y vía de administración

No obstante, estas consideraciones deben ponerse en la balanza, no para cada género, sino para cada producto que tenga acceso al mercado veterinario, pues muy a menudo los vehículos difieren, así como la dosis y las indicaciones terapéuticas.

Las consideraciones farmacocinéticas aquí presentadas dan una idea rápida del tiempo de retiro necesario para cada fármaco, sin necesidad de esperar a que se tenga una técnica analítica de alta sensibilidad, lo que a menudo requiere de mucho tiempo.

A pesar de que a la vida media se le postula como un elemento de gran utilidad para estimar el tiempo de retiro de un fármaco, es importante señalar que existen notables variaciones individuales en la farmacocinética de un producto. Entonces, la vida media que se utilice debe ser la más prolongada de las informadas en la bibliografía o de las encontradas en un experimento.

Es importante señalar que en este capítulo se ha considerado únicamente la vida media de medicamentos que tienen cinética de primer orden. Si la cinética de un fármaco es de orden cero, entonces estos razonamientos se aplican en la última fase de distribución-eliminación, considerando un número bien especificado de dosificaciones. Un fármaco de orden cero tiende a acumularse. Algunos fármacos se comportan con cinética de orden cero en presencia de lesión renal, aumentando la vida media en por lo menos dos veces su valor habitual y, en ocasiones, muchas más, como los aminoglucósidos y algunas cefalosporinas. Por tal razón, es absolutamente necesario evitar que se sacrifique para el consumo humano al animal enfermo que no reaccionó al tratamiento o que acaba de salir de éste, práctica muy común en los países en vías de desarrollo por razones económicas, aunque absolutamente reprobables.

El veterinario debe tomar en cuenta la sensibilidad del agente a ser destruido o modificado en el medio, una vez que el medicamento se elimina. Por ejemplo, se sabe que las sulfonamidas son estables, y la presencia de unas cuantas partes por millón en el alimento puede dar como resultado su detección en los tejidos animales por un mes, sobre todo en las explotaciones, en las que se tiene un manejo deficiente de excretas y se propicia el reciclaje del fármaco por contaminación de alimento y agua.

Las causas más evidentes de la existencia de residuos en carne de cerdo son:

1. Faltas en el cumplimiento del periodo de retiro
2. Persistencia de ciertas sulfonamidas por más tiempo; p. ej., la sulfametacina tiene duración 10 veces superior al sulfatiazol en el organismo
3. Medicación accidental por premezclas contaminadas, o residuos de una formulación anterior en la mezcladora

Residuos de fármacos por grupo

Antibacterianos: éstos constituyen uno de los grupos de medicamentos más utilizados en la industria pecuaria, ya sea como aditivos o como sustancias terapéuticas. Con respecto a este grupo existen grandes controversias; en México, por ejemplo, se utilizan fluoroquinolonas, cuando en muchas partes del mundo no es así, y en particular su uso está dirigido a los animales destinados al consumo. Es importante señalar que se desconocen varios aspectos de este grupo de antibacterianos tan importante en la medicina humana. El *Codex Alimentarius*, por ejemplo, tiene como prioridad estudiar y definir las normas de residuos de enrofloxacina. Este fármaco, especialmente diseñado para uso veterinario, tiene casi un decenio de expenderse en casi todo el mundo, y posee una importante infraestructura farmacológica que apoya su utilización. La American Academy of Veterinary Pharmacology and Therapeutics pondera su uso sólo en casos específicos, bajo supervisión veterinaria, y a dosis altas para evitar el desarrollo rápido de resistencias. En México, se expenden sin el mismo apoyo fluoroquinolonas, como ciprofloxacina y norfloxacina, destinadas típicamente al área humana. Más aún, se les encuentra disponibles como premezclas, productos inyectables o preparados solubles para el agua de bebida, y a menudo se les añade a productos que supuestamente contienen enrofloxacina, dado que su costo es considerablemente menor. Por otro lado, se permite la propaganda de datos farmacocinéticos equívocos; para muestra, se menciona que la amoxicilina a dosis terapéuticas por vía oral llega a muchas partes del organismo y no al huevo. En contraste, se proponen hasta 15 días de retiro en el cerdo en otros países. Se utiliza ácido oxolínico en aves y se desconocen su tiempo de eliminación, su biodisponibilidad en tejido respiratorio, etcétera.

Otro problema en la detección de residuos es la búsqueda de un fármaco en especial en las muestras de leche, carne o huevo, cuando en realidad se ha sustituido el medicamento que se menciona en la etiqueta por otro.

Existen además fármacos que teóricamente ya no se deben usar, como el cloranfenicol; no obstante, se deben realizar escrutinios sistemáticos para detectar su uso ilegal. Es importante iniciar la validación de los tiempos de retiro especificados para muchas preparaciones; por ejemplo, se cuenta en el país con oxitetraciclinas de larga acción, que como ya se mencionó tienen tiempos de retiro mínimo de 30 días con especificaciones de 15 días en la propaganda de algunos laboratorios. Dadas

la distintas bioequivalencias de estas preparaciones, se debe tener un estudio de residuos para cada marca de oxitetraciclina. Hay presentaciones de aminoglucósidos con periodos de retiro de tan sólo tres días, cuando se sabe que la fase delta de eliminación es muy lenta y que se requerirían de 21 a 30 días. Esta situación se ha perpetuado por la falta de un centro de constatación de residuos para protección del consumidor, y por la ausencia de un método analítico simple ya que, por ejemplo, los aminoglucósidos se detectan eficazmente sólo con radioisótopos.

Por fortuna, se han iniciado algunas acciones (particulares) para la constatación de la calidad de la leche mediante bacterias altamente sensibles (p. ej., *Bacillus stearotermophilus*) a valores traza de antimicrobianos (no siempre los especificados por reglamentos internacionales). La desventaja de este método es que no se detectan los metabolitos inactivos.

Hormonas: en México se expenden tres hormonas naturales (estradiol, progesterona y testosterona) y dos sintéticas (zeranol y acetato de trembolona). Se ha comentado que las cantidades ingeridas al consumir 500 g de carne de una res tratada con estradiol son 1 000 a 2 000 veces inferiores a las producidas por un varón prepúber en un día, 15 000 veces menores a las que produce al día un adulto varón normal, y varios millones de veces inferiores a las cantidades generadas por una mujer embarazada. De modo similar, no ha sido posible desarrollar un método analítico que permita detectar residuos de zeranol y acetato de trembolona, por lo que fuera del lugar de implante, no existen restricciones en el uso de estos promotores del crecimiento. De forma paradójica, el sentir popular muestra mayor preocupación por residuos hormonales que por sustancias de otra índole.

Recientemente se introdujo como promotor de la producción láctea la somatotropina bovina recombinante, y es posible que pronto se tenga somatotropina porcina del mismo origen. No existen datos de que esta glucoproteína se pueda absorber íntegra de las vías gastrointestinales del ser humano, ya que tiene que ser hidrolizada primero a aminoácidos. Por añadidura, la somatotropina bovina y porcina no tienen efecto en el ser humano; son específicas de especie.

Plaguicidas: aunque la gran cantidad de plaguicidas hace inmensa la tarea de verificar que no se sobrepasen los límites permitidos, los peligros relacionados con su uso se visualizan como muy importantes, y van desde alteraciones del comportamiento hasta diversas formas de anemia y reacciones alérgicas letales como las de epidermólisis de los síndromes de Lyell y Stevens-Johnson. Muchos de aquéllos, como los compuestos organoclorados, tienden a acumularse en los productos alimenticios y en el ambiente, y son muy tóxicos para peces y aves silvestres. Se deduce que sería más fácil restringir el uso de algunos compuestos. En la lista de compuestos prioritarios, se deben contemplar los siguientes:

Organoclorados: aldrín, clordano, BHC, heptaclor, lindano, DDT y toxafeno. Por fortuna su uso ha sido prohibido; pero, persiste el peligro de la venta ilegal.

Organofosforados: tienen una tendencia menor a acumularse en el medio, pero aún ha de verificarse su eliminación.

Carbamatos: como aldicarb, bufercarb, carbofurano y metomil; se usan no sólo en medicina veterinaria sino en agricultura y constituyen, por tanto, un peligro potencial de acumulación.

Benzimidazoles: algunos derivados de este grupo tienen acción plaguicida, por ejemplo, benomil y 5-hidroxitiabendazol.

Pentaclorofenol: utilizado como molusquicida y presente a menudo en diversas instalaciones de madera.

Piretroides: se utilizan a gran escala en la industria pecuaria. Aún no se han creado métodos confiables para la detección de residuos de estos productos.

Química analítica de la detección de residuos

Para la aplicación de métodos analíticos es necesario incluir los que se utilicen de manera sistemática y los confirmatorios. Dentro de éstos, se distinguen los métodos analíticos y los analítico-cuantitativos. Con métodos espectrofotométricos, cromatográficos o inmunoquímicos se necesita información detallada de la estructura química de la sustancia, así como la utilización de un valor estándar. Métodos como los de infrarrojo (IR), resonancia magnética nuclear (RMN) y espectroscopia de masas (EM) no requieren tanto el valor estándar, y ofrecen información detallada de la estructura química de un compuesto.

En la elección de un método sistemático o de confirmación se consideran las siguientes características: especificidad y posibilidades de interferencia, repetibilidad y reproducibilidad, límite de detección, factibilidad de campo y de laboratorio. Existen límites de detección y repetibilidad o media de coeficiente de variación para un método determinado.

Principales métodos de detección

Colorimétricos y espectrofotométricos: que requieren una metodología de extracción inicial y, posteriormente, el acoplamiento de la molécula problema a otra sustan-

cia que permita su identificación por absorbencia de luz, bajo una longitud de onda específica.

Inhibición del crecimiento: casi siempre se realiza con un cultivo de *Bacillus stearotermophilus* variedad *calidolactis*, microorganismo muy sensible a las sustancias inhibitorias. Los antibacterianos se detectan por halos de inhibición y cambios de color del medio por modificaciones del pH.

Inmunitarios: se basan en la unión de una sustancia (generalmente antibacteriano) a su anticuerpo. La reacción es competitiva, entre un fármaco marcado o no y el medicamento de la muestra. Hay inmunoanálisis isotópicos y no isotópicos, como fluorometría o colorimetría. Para lograr una mejor reacción, se emplean diversas técnicas de separación de componentes grasos y proteínicos a través de ultrafiltración, ultracentrifugación, precipitación de componentes, etcétera.

Radioinmunoanálisis: éstos se basan en la utilización de anticuerpos monoclonales y un fármaco marcado (con un isótopo radiactivo). El fármaco de la muestra compite con el marcado por los sitios de unión en los anticuerpos. Después de retirar el exceso de medicamento marcado, se determina la radiactividad restante. Cuanto más marcador unido haya, tanto menos fármaco problema habrá en la muestra.

Cromatografía: puede ser en capa fina (CCF), de gases (CG), líquida (CL) y líquida de alta resolución (HPLC). Generalmente se utiliza primero una extracción del fármaco de la fase orgánica, y luego la muestra se pasa por un acarreo, a través de diversos sustratos por una fase móvil, lo cual se denomina tiempo de elución. El método se puede hacer muy selectivo si se utiliza como fase estacionaria un material hidrófobo que favorezca la separación de los tiempos de elución de los diversos componentes de una muestra. Es factible también aplicar polaridades para facilitar el desplazamiento selectivo de algunas moléculas.

Electroforesis y confirmación microbiológica: se basan en la migración de cualquier sustancia, en este caso antimicrobianos, bajo una tensión de 150 volts, 40 mA en una base de gel, y la confirmación por inhibición del crecimiento de una bacteria altamente sensible a la fracción que migra. Su límite de detección es aceptable pero no identifica metabolitos inactivos.

Comentarios finales

Se estima que en Estados Unidos un medicamento requiere aproximadamente seis a 10 años para lograr su ingreso al mercado veterinario, con una inversión millonaria de recursos, a fin de llenar los requisitos básicos de:

- Eficacia
- Calidad farmacéutica
- Inocuidad para los animales
- Inocuidad ambiental
- Inocuidad para el ser humano (residuos)

El apego a estos requisitos permite explicar la diferencia que existe entre el número y variedad de fármacos registrados en México, y los disponibles en los otros dos países miembros del Tratado de Libre Comercio.

Las implicaciones para la supervivencia de la industria farmacéutica en México, de no contar con un sistema de evaluación y registro de medicamentos de igual rigor que el de los países mencionados, son claras y han sido comentadas en diversos foros. Pero salta a la vista, en primera instancia, que se corre el peligro de ser "invadido" por productos del extranjero, convirtiendo a la nación en un campo de pruebas preclínicas, con las evidentes consecuencias para la salud pública y animal. Resulta entonces impostergable crear un centro de farmacocinética y residuos en el país con carácter universitario e imparcial que, en coordinación con las dependencias reguladoras de la Secretaría de Agricultura y Recursos Hidráulicos, la Cámara Nacional de la Industria Farmacéutica y otras dependencias interesadas, regule el uso de los fármacos en la línea veterinaria, así como la información técnica que se da al veterinario sobre cada preparado. Hablamos de un centro de referencia farmacológica y farmacocinética que pueda evaluar las concentraciones de los fármacos de uso veterinario en los tejidos clave, ya sea para fines terapéuticos o para la detección de residuos.

Los beneficios derivados del uso de medicamentos en la industria pecuaria, e indirectamente para la salud del ser humano, son evidentes. No obstante, aun en este rubro, se debe contemplar ante todo el principio hipocrático de "*primum non nocere*".

7 Farmacodinámica

Este capítulo comprende:

Definición

La farmacodinámica es el estudio del mecanismo por medio del cual los fármacos producen reacciones biológicas en los organismos vivos. Un medicamento se denomina *activo* cuando su administración causa un efecto que es posible observar y medir en el animal.

La medición de los efectos farmacológicos, terapéuticos y tóxicos de los medicamentos sobre el organismo, es decir, lo que el fármaco está haciendo a este último, se conoce como farmacodinámica. Ésta incluye una descripción de los mecanismos de la acción farmacológica, las relaciones estructura-actividad y las relaciones que se producen entre respuesta y dosis o concentración plasmática.

Este análisis completo suministra una base realmente satisfactoria para el empleo terapéutico racional de un compuesto, por una parte, y para la creación de nuevos y superiores agentes químicos por otra.

El efecto de los fármacos sólo se puede describir si se reúnen las siguientes condiciones:

- El medicamento debe alcanzar el área en donde será activo. Este proceso es el estudio principal de la *farmacocinética,* que incluye absorción y distribución
- El fármaco debe interactuar con algún componente corporal o sistema
- Esta interacción debe causar algún cambio en la función que desarrolla el sistema
- El cambio debe de ser suficientemente significativo para atraer la atención, o sea, ocasionar una respuesta capaz de ser medida

El objetivo de estudiar la farmacodinámica es lograr una mejor apreciación del proceso por el cual se especifican las acciones terapéuticas útiles, así como los efectos indeseables de los fármacos.

Para utilizar los medicamentos de manera adecuada se debe conocer algo acerca de:

- Las características de los medicamentos, aquellas que los hace capaces de interactuar con los tejidos vivos
- Las propiedades de los tejidos vivos que hacen posible la interacción con los fármacos
- La manera en que esas interacciones inducen un cambio en el funcionamiento histológico
- La consecuencia de tales interacciones en el organismo completo (paciente)

Para aplicar la información que se tenga antes de la terapéutica, es necesario conocer también las relaciones cuantitativas entre la magnitud de la respuesta que produce el fármaco y la cantidad de medicamento administrado. Finalmente, cuando una sustancia produce más de una respuesta, se debe saber a qué dosis se produce cada reacción, para obtener el máximo beneficio con el mínimo riesgo para el paciente.

La mayor parte de las acciones de los medicamentos resultan de la interacción de sus moléculas con componentes celulares específicos, llamados receptores. Sin embargo, gran número de los efectos importantes de los medicamentos se presentan solamente porque el fármaco posee propiedades químicas y físicas muy particulares. En estos casos, los medicamentos alteran el medio alrededor de la célula, ocasionando de esta manera los cambios. Transforman la función celular o alteran los procesos normales, modificando el ambiente en donde actúan las células, aunque lo realizan sin unirse a receptores específicos.

Interacciones de tipo no receptor

Efecto de los fármacos con base en las propiedades osmóticas de sus moléculas

Diuréticos osmóticos

El manitol es un medicamento que se emplea para inducir la diuresis, es decir, aumentar el flujo urinario. Este compuesto se administra por vía IV y posteriormente es filtrado por el glomérulo hacia el líquido del túbulo renal. El manitol ejerce en los fluidos tubulares una presión osmótica que causa retención de gran cantidad de agua en dichos líquidos. Finalmente, el manitol y el agua extraídos se eliminan como orina. En ningún momento el manitol interactúa con las células o los tejidos. Su presencia física en el líquido tubular es la única causa de tal efecto.

Catárticos osmóticos

El sulfato de magnesio se emplea algunas veces para ablandar las heces y aumentar la frecuencia de la evacuación intestinal. Esta sal se administra por VO en grandes cantidades, aunque se absorbe muy poco. Como resultado de lo anterior, permanece en el rumen y origina, por sus propiedades osmóticas, la retención de agua en la luz intestinal. Finalmente, tanto el sulfato de magnesio como el agua y otras sustancias son excretadas, con lo que el volumen y el carácter de los fluidos de las heces se incrementa.

Efecto de los fármacos con base en las propiedades acidobásicas de sus moléculas

Antiácidos

Con frecuencia se emplean el hidróxido de magnesio y el de aluminio como antiácidos, para disminuir la hiper-

acidez gástrica. Los dos compuestos en solución reaccionan neutralizando el ion hidrógeno (H^+).

$$Mg(OH)_2 + 2H+ \rightarrow Mg^{2+} + 2H_2O$$
$$Al(OH)_3 + 3H+ \rightarrow Al^{3+} + 3H_2O$$

Espermicidas tópicos

Desde hace tiempo se emplean gran número de ácidos orgánicos (pKa de 4-5) como espermicidas tópicos. Su inserción dentro de la vagina disminuye el pH del contenido vaginal. Aunque las células epiteliales no son afectadas gravemente, la disminución del pH reduce la motilidad y viabilidad del espermatozoide.

Efecto de los fármacos con base en las propiedades tensoactivas de sus moléculas

Detergentes y agentes esterilizantes

Son eficaces debido a que contienen agentes químicos altamente hidrófilos y lipófilos. Estos agentes forman una interfase entre los lípidos, aceites, grasas y agua, que da lugar a la solubilización del material lipídico. No sólo eliminan el aceite y las grasas, sino también los emulsifican al romper las estructuras lipídicas de las paredes celulares y membranas de las bacterias, hongos y ciertos virus. La pérdida de la integridad celular destruye la célula.

Peróxido de hidrógeno (H_2O_2)

Sus soluciones se disocian rápidamente en el agua, liberando oxígeno molecular activo. Las grandes concentraciones de oxígeno destruyen a los microorganismos, sobre todo a los anaerobios.

Efecto de los fármacos con base en el coeficiente de partición lípido/agua

Anestésicos volátiles

Constituyen un ejemplo de medicamentos cuyas acciones dependen de si poseen un gran coeficiente de partición lípido/agua. Los anestésicos conforman una clase que contiene grupos químicos muy diversos y no muestran una relación obvia entre estructura y efecto anestésico. Sin embargo, existe muy buena correlación entre su potencia y su coeficiente de partición lípido/agua. Cuanto más grande es el coeficiente, mayor será su potencia. Se ha postulado que estos compuestos producen anestesia al distribuirse por sí solos en las partes lipídicas de las células (o sea, en las membranas). Su absorción en la membrana causa que ésta se hinche, y finalmente se altere su capacidad para dejar pasar los iones que generan la actividad axónica y sináptica.

Efecto de los fármacos debido a las propiedades quelantes de sus moléculas

Ácido etilendiaminotetraacético (EDTA)

El EDTA es capaz de formar complejos por quelación con gran cantidad de cationes monovalentes y divalentes. La estabilidad del complejo se determina por la relación típica de la ley de acción de masas.

$$K \text{ estabilidad} = \frac{[\text{complejo}]}{[\text{ion}]\ [\text{EDTA}]}$$

En el cuadro 7-1 se presenta la constante de estabilidad de algunos iones metálicos comunes.

Sal disódica de calcio

Se utiliza en el tratamiento de la intoxicación por plomo. El ácido etilendiaminotetraacético se une fuertemente al ion plomo, lo cual evita que éste permanezca libre para reaccionar con los componentes celulares. El EDTA-plomo es soluble y se excreta rápidamente por los riñones, por lo que el valor de plomo libre en el cuerpo se reduce muy pronto a cifras no tóxicas.

Penicilamina

Se utiliza en el tratamiento de la enfermedad de Wilson, que es una alteración hereditaria del metabolismo del cobre, ya que este compuesto tiene gran avidez en su quelación. La administración de penicilamina reduce el ion Cu^{2+} libre al formar un complejo de quelación soluble, que se excreta por el riñón.

Efecto de los fármacos en relación con sus propiedades de unión a proteínas

Por lo general, cuando dos medicamentos, o un fármaco y una sustancia endógena, compiten por su unión a las proteínas, la administración de un fár-

Cuadro 7-1. Constante de estabilidad de algunos iones metálicos comunes

Ion metálico	Constante de estabilidad
Na^+	50
Ca^{2+}	4×10^{10}
Pb^{2+}	1.6×10^{18}

maco puede desplazar a la otra sustancia y aumentar su concentración eficaz en el cuerpo. Por ejemplo, el hidrato de cloral aumenta la acción anticoagulante de la warfarina, debido a que sus metabolitos (ácido tricloroacético) compiten con el anticoagulante en su unión a las proteínas.

Interacción fármaco-receptor

Los componentes celulares con los que interactúan los medicamentos se denominan receptores, nombre propuesto por Paul Ehrlich a finales del siglo XIX. Actualmente se ha demostrado que los receptores tienen diversas propiedades. Algunos de ellos son enzimas, mientras que otros, aún no identificados, intervienen en importantes funciones celulares, como sistemas de transporte, sistemas sensibles a los neurotransmisores, etc. Los receptores pueden ser proteínas, ácidos nucleicos, nucleoproteínas, lipoproteínas, o posiblemente otro tipo de macromoléculas complejas.

Propiedades de los receptores

Algunas sustancias muestran actividad biológica incluso en pequeñísimas cantidades o concentración; por ello se describen como "estructuralmente específicas". El efecto producido por ellas se atribuye a su interacción con sustancias receptoras específicas. Como resultado de esta interacción, la sustancia forma un complejo con un componente celular, llamado receptor. Por lo general, se considera que las sustancias específicas estructuralmente presentan alto grado de complementariedad molecular hacia el sitio donde actúan. La interacción de una sustancia de este tipo con su receptor podría ser semejante a la interacción de un sustrato con el sitio activo de una enzima, o de un hapteno con un anticuerpo.

Los datos experimentales parecen indicar que los receptores están localizados en macromoléculas, la mayor parte de las cuales poseen propiedades semejantes a las proteínas y tienen la capacidad específica de interactuar al menos con sustratos naturales en sus sitios activos. La formación del complejo de una sustancia con grupos químicos especiales del receptor da por resultado una secuencia de cambios químicos o de conformación que generan o inhiben diversas reacciones biológicas.

La capacidad de una sustancia de adaptarse por sí misma a un receptor depende de las características estructurales y de configuración tanto de la sustancia como del receptor. Existen diferentes concepciones acerca de la interacción entre la sustancia y el receptor. Una de ellas tiene que ver con la permeabilidad de la membrana, tomando como base la semejanza entre diversos agentes farmacodinámicos y las cadenas polares de ciertos fosfolípidos. La vinculación de una sustancia con una proteína de la membrana celular causa la disociación del complejo original, por lo cual la proteína que en este proceso sufre un cambio de conformación se combina con la sustancia y la transporta a la célula, donde se disocian. Posteriormente, la proteína es capaz de combinarse de nuevo con el fosfolípido y formar con él un complejo, quedando disponible para funcionar otra vez como receptor activo.

Actualmente se piensa que ciertas proteínas llamadas alostéricas contienen al menos dos diferentes sitios receptores: el sitio activo y el sitio alostérico. El primero se une al sustrato produciendo la actividad biológica. El segundo es complementario a la estructura del complejo proteína-sustrato, y se une a este complejo de manera específica y reversible, lo que causa un ligero cambio reversible llamado transición alostérica en la estructura de la proteína; esto modifica las propiedades de su sitio activo y altera su función.

Cuando la acción de una sustancia resulta de su asociación con una enzima, el receptor al cual se une no requiere necesariamente que sea en su sitio activo; también puede ser en el sitio alostérico (fig. 7-1).

Según el concepto de que una macromolécula que interactúa con la sustancia puede sufrir cambios de conformación esteroespecíficos, la combinación fármaco-receptor puede ocurrir a través de tres puntos, de dos o aun de uno solo (fig. 7-2).

Concepto de receptor

El concepto de receptor fue introducido por Langley y desarrollado por Ehrlich, quien creó además el término toxofórico (transportador de sustancias tóxicas). Clark y Gaddum proporcionaron las bases cuantitativas del concepto de receptor. Clark informó que la intensidad de la acción de las sustancias es proporcional al número de receptores ocupados.

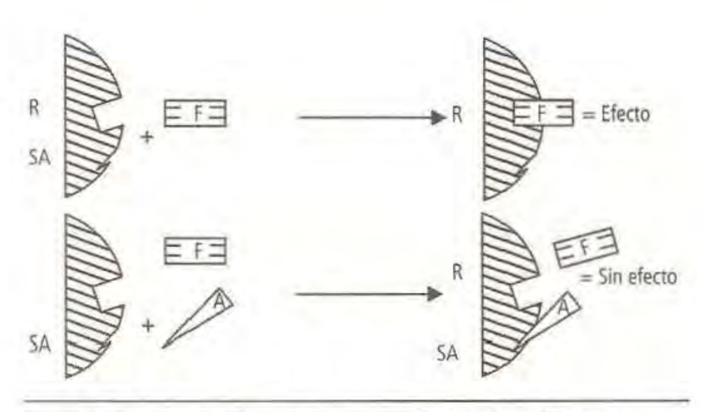


Fig. 7-1. Representación esquemática de la modificación de un receptor por un antagonista no competitivo. R = receptor; SA = sitio alostérico; A = antagonista no competitivo; F = fármaco agonista.

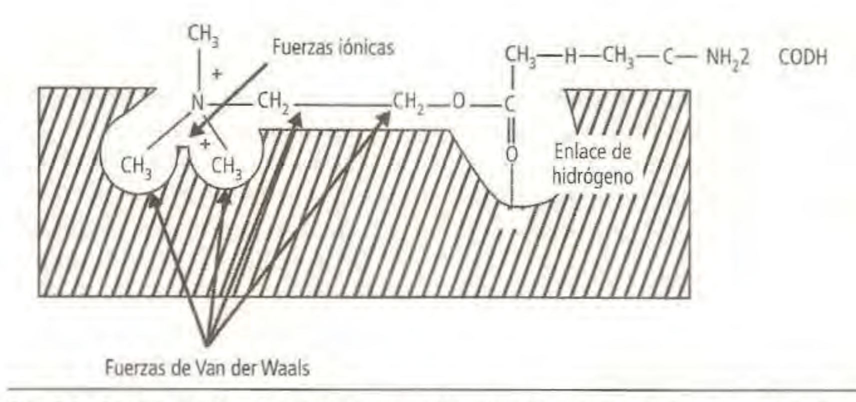


Fig. 7-2. Representación clásica de la forma de unión de la acetilcolina con su receptor, utilizando fuerzas iónicas, fuerzas de Van der Waals y un enlace de hidrógeno

Estructura de los receptores

Hasta hace poco tiempo se conocían escasamente las estructuras tridimensionales de las macromoléculas a las cuales las sustancias se podrían unir. A partir de 1960, este campo ha sido ampliamente estudiado. Las técnicas modernas han hecho posible la determinación de las estructuras tridimensionales de algunas proteínas, complejos enzimáticos (ribonucleasa, anhidrasa carbónica, quimotripsina, etc.). El aspecto básico de esas proteínas es la exclusión de residuos polares del interior.

Los estudios de ciertas enzimas han aportado pruebas de que los grupos polares de los aminoácidos, como lisina, arginina, histidina, serina, tirosina y otras, están situados casi todos en la parte externa de las moléculas proteínicas. Algunos de esos aminoácidos, como los iones, pueden formar complejos con las sustancias, al unirse a ellas mediante fuerzas electrostáticas y establecer puentes o enlaces covalentes y de hidrógeno, además de interacciones hidrofóbicas y de Van der Waals.

A pesar de lo poco que se sabe acerca de este tema, por lo general es aceptado que un receptor es una entidad elástica tridimensional, que cuenta casi siempre con constituyentes proteínicos (aminoácidos), cuya estructura estereoquímica frecuentemente es complementaria a la de la sustancia. Algunas veces, después de sufrir cambios conformacionales, la sustancia es capaz de interactuar con el receptor para formar un complejo que se mantiene unido a través de diferentes fuerzas. Como resultado de este complejo fármaco-receptor, se genera un estímulo que causa a su vez una acción o efecto biológico.

Propiedades de la interacción fármaco-receptor

En la mayor parte de los casos, la interacción fármaco-receptor parece estar basada en la formación de un complejo estructural entre la molécula del medicamento y una parte específica de la molécula del receptor, llamada sitio activo. Antes de que se forme el complejo, el fármaco debe establecer contacto físico con el receptor. La atracción mutua es una medida de la extensión de las fuerzas químicas que intentan retener la molécula del medicamento. A su vez, la energía cinética de la molécula del medicamento siempre trata de rechazar al receptor cuando esta unión es inespecífica. Las fuerzas químicas que participan en esta unión son las fuerzas iónicas, los puentes de hidrógeno y las fuerzas de Van der Waals.

La influencia relativa de estas fuerzas en la posibilidad de formar el complejo fármaco-receptor se facilita si se considera que el espacio que rodea a un receptor está integrado por tres zonas. En la zona más externa, el medicamento y el receptor se encuentran muy alejados para que cualesquiera de las fuerzas antes mencionadas pueda influir en el movimiento del fármaco. En esta zona, la única fuerza significativa es el proceso de difusión, que determina el movimiento del medicamento. Algunas de las moléculas del fármaco llegarán lo suficientemente cerca del receptor para entrar en la zona media por movimientos al azar.

En la zona media, las fuerzas iónicas entran en juego, ya que poseen el mayor radio de acción. La atracción iónica tiende a atraer al fármaco hacia el receptor y también ayuda a la orientación apropiada respecto a la superficie del receptor. Estas fuerzas mantienen unidos el medicamento y el receptor por un largo periodo, aunque lo más importante es que aumentan la probabilidad de que la molécula del fármaco siga una orientación correcta para que las otras fuerzas actúen.

En la zona más interna, muy cerca de la superficie del receptor, los puentes de hidrógeno o las fuerzas de Van der Waals tienden a proporcionar a la molécula del fármaco gran orientación específica hacia el receptor, aunque estas fuerzas son más débiles que las iónicas. Sin embargo, cuando muchas de ellas entran en acción de manera simultánea, producen gran potencial de unión.

Debido a que el complejo fármaco-receptor es reversible, éste debe ser capaz también de disociarse. Se cree que esto puede ser producido de dos maneras. En un

caso, el constante bombardeo al complejo fármaco-receptor por otras moléculas puede imprimir suficiente energía cinética a la molécula del medicamento para desprenderla de la superficie del receptor. De manera alterna, un cambio de conformación en el receptor quizá altere las fuerzas de atracción, permitiendo que el medicamento se separe simplemente del receptor hacia el medio que lo rodea.

Características de los efectos que producen los fármacos

Existen diferentes enfoques o puntos de vista respecto al mecanismo de acción de los medicamentos. El mecanismo que se describe enseguida trata de complementar la teoría de los receptores, tomando como base el hecho de que la potencialidad fisiológica del organismo no sufre alteraciones al administrarse los diferentes fármacos, sino que éstos causan activación o retraso de los procesos normales. Por esta causa, es válido aceptar el hecho de que las sustancias tienen dos efectos: excitación y depresión. El efecto final al administrar un medicamento depende del mecanismo fisiológico que active y del sitio anatómico sobre el cual actúa. Ambos dependen a su vez de los sistemas enzimáticos activados o deprimidos por la sustancia.

Efectos fisiológicos

Un medicamento puede actuar a través de cualquiera de los diferentes mecanismos fisiológicos:

1. *Suministro de factores estructurales:* para suplir una escasez de ellos en el organismo o aumentar su concentración y acelerar la formación de las estructuras que se requieren. Por ejemplo, la administración de hierro acelera la síntesis de hemoglobina en pacientes con anemia ferropriva.
2. *Estímulo por irritación inespecífica:* los tejidos excitables pueden responder a diversos cambios en el ambiente. Por ejemplo, el ácido salicílico ocasiona estimulación química inespecífica de las terminaciones nerviosas periféricas, ocupando vías de sensibilidad que son comunes a estímulos de zonas viscerales, con lo que disminuye la conciencia a estímulos dolorosos de estas áreas.
3. *Activación sustitutiva de los efectos:* un fármaco puede también estimular los tejidos por mimetismo con los mecanismos normales de activación. Por ejemplo, la efedrina tiene tal semejanza química con la adrenalina, que puede sustituirla en sus reacciones con las sustancias receptoras normales de los tejidos que responden a ella.
4. *Protección del agente transmisor normal:* la destrucción *in situ* de los mediadores químicos limita normalmente la duración de su efecto. Algunas sustancias activan los tejidos, protegiendo por bloqueo al mediador de los sistemas de destrucción. Un ejemplo de este tipo es la protección de la acetilcolina por sustancias como la eserina, que inhiben a la acetilcolinesterasa. El resultado es una sobreactividad de los efectos normalmente estimulados por la acetilcolina.
5. *Destrucción de una sustancia activa:* en ocasiones, se administran sustancias para destruir otras que son activas, como los antídotos contra venenos.
6. *Competencia con un agente estimulante:* las sustancias químicamente relacionadas con los mediadores compiten con ellos a nivel de receptores, combinándose con éstos sin producir activación.
7. *Despolarización de los factores:* existen sustancias semejantes a los mediadores químicos, que despolarizan la zona de excitación de los efectores y al no ser atacadas por las enzimas que destruyen al mediador normal, permanecen en el sitio de acción sin permitir la despolarización, evitando así el retorno a la excitabilidad inicial. Un ejemplo de lo anterior es la relajación muscular producida por la succinilcolina.
8. *Cambios en la permeabilidad de la membrana:* una teoría postula, p. ej., que los digitálicos (glucósidos cardiacos) modifican la permeabilidad de la membrana muscular al ion potasio y alternan procesos que se basan en el traslado de este catión. Otro ejemplo es la insulina, que aumenta la permeabilidad celular a la glucosa.
9. *Depresión de los sistemas de aporte energético:* algunos medicamentos modifican la actividad celular, inhibiendo los sistemas enzimáticos encargados del transporte de energía, como los barbitúricos.
10. *Acción como antimetabolitos:* para muchas sustancias relacionadas químicamente, existen mecanismos que tienen un efecto químico en los metabolitos normales del organismo, así como en sustancias indispensables para las reacciones enzimáticas o en medicamentos activos y ejercen sus efectos inhibiendo los procesos en que participa la sustancia a la cual se parecen. Por ejemplo, la 6-mercaptopurina, semejante a las purinas, bloquea la síntesis de los ácidos nucleicos, alterando así la multiplicación celular normal o patológica.
11. *Cambios en la tensión superficial:* algunos fármacos producen cambios en la tensión superficial, como las sales biliares, que fraccionan y dispersan las grasas ingeridas, facilitando así su absorción.
12. *Modificación del equilibrio acidobásico:* los fármacos que ejercen este efecto proporcionan al organismo bases unidas a aniones lábiles (bicarbonato de sodio) o aumentan la eliminación de base fija (cloruro de amonio).

Sitio anatómico de los efectos

El efecto aparente de los medicamentos depende no sólo del mecanismo fisiológico, sino del sitio anatómico sobre el cual ejercen sus acciones. El efecto puede ser:

1. *Sobre los centros de regulación nerviosa:* ejemplo de ello es la disminución de la temperatura corporal después del uso de antipiréticos, o el decremento de la actividad muscular después de emplear anestésicos.
2. *A nivel de las vías nerviosas de comunicación:* algunos medicamentos interrumpen la conducción a través de las sinapsis nerviosas periféricas (aquellos que producen bloqueo ganglionar); otros la interrumpen en los axones, como los anestésicos locales.
3. *En la unión entre nervios y efectores periféricos:* en este grupo se encuentran los fármacos que influyen sobre la transmisión neuromuscular, los que modifican los estímulos llevados por fibras colinérgicas del sistema nervioso autónomo y otros.
4. *Sobre las glándulas de secreción interna:* por ejemplo, la administración de grandes cantidades de solución salina estimula los osmorreceptores del lóbulo posterior de la hipófisis e inhibe la elaboración de hormona antidiurética; otro caso es el de los derivados del tiouracilo, que bloquean la actividad tiroidea.
5. *Sobre los tejidos periféricos mismos:* aquí se pueden incluir las hormonas sexuales o las corticosuprarenales, que reproducen la acción periférica de la secreción glandular normal.
6. *A nivel de las vías de absorción:* en ocasiones, los medicamentos modifican la absorción en el intestino de sustancias fisiológicamente importantes; tal es el caso del hidróxido de aluminio.
7. *En las vías de eliminación:* por ejemplo, los diuréticos mercuriales o la acetazolamina inhiben la resorción tubular de ion sodio.

Mecanismos de acción enzimática

Casi todos los fármacos son activos porque modifican algún sistema enzimático normal. Esta modificación puede consistir en:

1. *Suministro de sustrato para la reacción en que interviene la enzima:* por ejemplo, la administración de ácidos aminados en relación con las enzimas encargadas de la síntesis de proteínas.
2. *Suministro de elementos estructurales de la enzima o de la coenzima:* como la tiamina en relación con la cocarboxilasa.
3. *Acción como sustrato anormal:* que resulta en productos inadecuados para los siguientes pasos de la cadena metabólica (los antimetabolitos).
4. *Combinación irreversible con un elemento indispensable para la reacción:* éste es el caso de los citratos y oxalatos, que forman compuestos insolubles con el calcio, interfiriendo así en el proceso de la coagulación.

Cinética de la unión fármaco-proteína

La cinética de la unión del medicamento a las proteínas plasmáticas (que constituyen un sistema receptor simplificado) permite visualizar la interacción fármaco-receptor. Por ello es útil considerar este sistema como un prototipo antes de tratar una situación más compleja.

La albúmina se une a gran número de medicamentos para formar un complejo reversible. Es fácil determinar la magnitud de la unión entre la proteína y el fármaco, midiendo la proporción de medicamento unido a diferentes concentraciones del mismo fármaco. Al efectuar lo anterior, en la parte "a" se marca la fracción del fármaco en una escala lineal, mientras que en la fracción "b" se expresa la concentración del medicamento en una escala logarítmica. Esto indica que existe una relación semejante entre la unión y la concentración del medicamento, tal como existe en muchas otras situaciones; por ejemplo, el grado de ionización de un ácido o de una base, el complejo de mioglobina con O_2 o la velocidad de algunas reacciones enzimáticas.

La unión proteínica se puede expresar en términos de la ley de acción de masas, que corresponde a la siguiente fórmula:

$$K = \frac{K2}{K1} = \frac{[f]\ [P]}{[fP]}$$

$$[Pt] = [P] + [fP]$$

donde:

K = es la constante de disociación
[f], [P] y [fP] = son las concentraciones de fármaco, sitios de unión proteínica sin formar parte del complejo, y complejo fármaco-proteína, respectivamente
Pt = representa la concentración total de sitios de unión proteínica, y es igual a la suma de los sitios del complejo y los que no forman parte de éste

La fracción del total de los sitios de unión ocupados por el fármaco aumentan conforme f aumenta, y posee un valor máximo de 1. De la segunda ecuación se puede deducir la magnitud de la respuesta. "S" es proporcional a la fracción de receptores ocupados por

el medicamento, lo cual fue postulado por Clark y se llama *"Teoría de la ocupancia"*:

$$S = \frac{[fR]}{[Rt]} = \frac{[f]}{[f] + K}$$

En otras palabras, la ecuación explica que la magnitud de la respuesta farmacológica "S" es determinada por la fracción de receptores que forman el complejo con el medicamento. Este complejo, a su vez, es determinado por la concentración del fármaco, dividida entre la concentración de éste más la constante de disociación del complejo. Esta ecuación también explica por qué la dosis eficaz 50% (DE_{50}) se utiliza con tanta frecuencia en farmacología. La concentración del medicamento es igual a la constante de disociación del complejo fármaco-receptor.

Teoría de la ocupancia

Esta teoría fue desarrollada inicialmente por A. J. Clark, y modificada posteriormente por Gaddum y Ariens. Su objetivo es proporcionar una guía conceptual para una mejor comprensión de la cinética de la interacción fármaco-receptor, y para comprender las curvas de dosis-respuesta. Sirve como modelo para estudios ulteriores de los procesos fármaco-receptor y, en algunos casos, constituye el proceso que ocurre en los sistemas vivientes.

La teoría de la ocupancia se basa en ciertas aseveraciones: en primer lugar, que las moléculas del fármaco y el receptor se pueden unir de manera reversible conforme a la ley de acción de masas. La capacidad de un medicamento de unirse a un receptor se denomina afinidad. Con el objetivo de tener más claros los conceptos de afinidad, actividad intrínseca, etc., a continuación se describen algunas definiciones de los términos más utilizados en el proceso de unión de un fármaco con el receptor:

Agonista

Este término se refiere a aquel fármaco que tiene afinidad por un receptor en particular, y que ocasiona un cambio en el receptor, produciendo un efecto observable y a menudo medible. Un agonista se puede clasificar como:

- *Agonista completo:* que produce una respuesta máxima al ocupar todos los receptores
- *Agonista parcial:* produce una respuesta menor a la máxima posible, aun cuando ocupe todos los receptores

Afinidad

La afinidad es la tendencia de un fármaco de combinarse con una determinada clase de receptor. La afinidad implica la probabilidad de que la colisión entre el medicamento y el receptor dé por resultado la formación de un complejo, en relación con la probabilidad de que este último se disocie, para proporcionar nuevamente el fármaco libre y el receptor. Sin embargo, la afinidad sola no es suficiente para asegurar una reacción farmacológica. El complejo fármaco-receptor que se genera debe ser activo, es decir, capaz de iniciar los cambios en el sistema que finalmente determinan el efecto. Los medicamentos se pueden combinar con un receptor y, dependiendo de sus propiedades, el complejo puede ser inactivo o muy activo.

Eficacia o actividad intrínseca (α)

Este término se refiere al máximo efecto que puede producir un fármaco; p. ej., un agonista parcial tendrá menor actividad intrínseca que un agonista completo. La capacidad de un medicamento de activar su receptor se denomina actividad intrínseca, que varía de 0 (sin actividad) a 1 (actividad máxima). La afinidad es el recíproco de la concentración del fármaco que proporciona una respuesta igual a la mitad de la reacción máxima con dicho medicamento.

Potencia

Por potencia se entiende la dosis que se debe administrar de un fármaco para producir un efecto particular de determinada intensidad, y es influida por la afinidad y por el proceso farmacocinético que determina la concentración del fármaco; varía de manera inversamente proporcional con la dosis, y no necesariamente se correlaciona con su eficacia o seguridad.

Más adelante se ilustra en qué forma los cambios de afinidad y eficacia pueden afectar la curva dosis-respuesta si la actividad intrínseca se reduce a cero, pues el compuesto ya no producirá una respuesta. Aunque éste sea activo, aún tendrá afinidad por los receptores y funcionará como un antagonista farmacológico para bloquear las acciones de otros agentes sobre dichos receptores.

Según la teoría de la ocupancia, los medicamentos se clasifican con base en su actividad intrínseca. Los fármacos que poseen actividad intrínseca entre 0.8 y 1 se denominan agonistas. Aquellos que la tienen entre 0.2 y 0.8 son agonistas parciales, y los de acción entre 0 y 0.2 se conocen como antagonistas competitivos. Recuérdese que la afinidad de un medicamento por el receptor determina su capacidad de formar un complejo, pero no determina la magnitud de la respuesta.

La afinidad es una medida de la probabilidad de que las moléculas del fármaco y el receptor se aproximen de tal manera que interactúen, e indica su compatibilidad estructural; cuanto más compatibles sean las

estructuras del medicamento y del receptor, mejor se podrán unir y más fuertes serán las fuerzas de atracción que los mantendrán vinculados. La afinidad, por tanto, estará determinada de manera primaria por el tamaño, la forma estructural y la distribución de cargas, tanto del medicamento como del receptor. Es posible que la redistribución de la carga en el receptor cuando se une el fármaco también induzca un cambio de conformación en el receptor y, finalmente, una respuesta.

Combinación de dos fármacos capaces de unirse de modo reversible al mismo sistema receptor

Con base en la ley de acción de masas, el efecto E_{AB} de la combinación de dos medicamento A y B que compiten por el mismo sistema receptor, R, se puede expresar como la fracción del efecto máximo posible, E_M, tal y como se expresa en la siguiente ecuación:

$$E_M = \frac{[AR]}{[Rt]}\alpha + \frac{BR}{Rt}\beta = \frac{\alpha\,[A]}{\dfrac{[A] + (1 + [B])}{K_B\,K_A}} + \frac{\beta\,[B]}{\dfrac{[B] + (1 + [A])}{K_A}}$$

Se supone que la actividad de ambas sustancias es aditiva, en virtud de que se trata de dos medicamentos y hay dos partes en la ecuación, una para cada fármaco.

Combinación de dos fármacos, uno de los cuales se une de manera reversible y otro irreversiblemente al mismo sistema receptor

Al estar presentes dos agentes de origen endógeno o exógeno que compiten por ocupar al receptor, se deben considerar tres situaciones observadas con frecuencia:

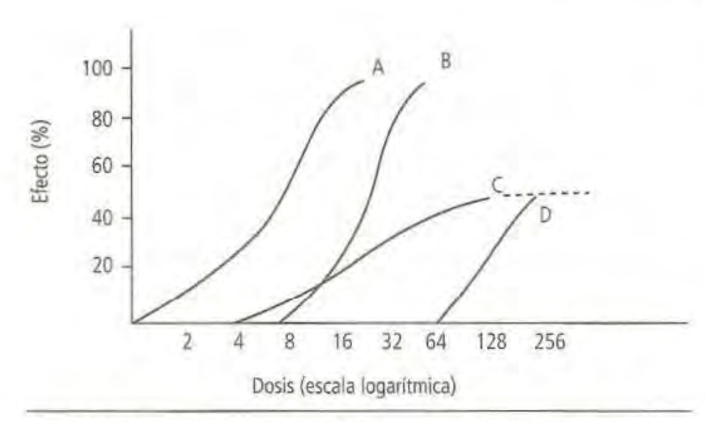


Fig. 7-3. En esta figura se puede observar que el agonista A es más potente que el agonista B; sin embargo, ambos tienen la misma eficacia pues A y B alcanzan 100% de la respuesta. La sustancia C es más potente que la sustancia A, y menos eficaz que A y B. Si se aumenta la dosis de la sustancia C, ésta nunca será 100% eficaz, por lo que se le considera un agonista parcial (de menor actividad intrínseca) al igual que la sustancia D, que es menos potente que la sustancia C pero igualmente eficaz.

1) presencia de dos agonistas
2) existencia de un agonista y un antagonista
3) presencia de un agonista y un agonista parcial

Combinación de dos agonistas

Dos agonistas con diferente afinidad generan curvas de dosis-respuesta paralelas, pero debido a la mayor afinidad de A, se requerirán mayores concentraciones de B para originar un efecto equivalente (fig. 7-3). La mezcla de A y B produce curvas intermedias entre las de A y B.

Combinación de un agonista y un antagonista

Antagonismo competitivo

Muchos compuestos farmacológicos actúan como antagonistas competitivos en el cuerpo. Estos agentes tienen la capacidad de unirse a ciertos receptores de manera reversible, pero no desencadenan una reacción; p. ej., carecen de actividad intrínseca. Sin embargo, su presencia reduce competitivamente la cantidad de receptores libres disponibles para interactuar con el agonista, desplazando la curva dosis-respuesta a la derecha. La adición de una cantidad suficiente de agonista vence la inhibición y produce una reacción máxima. Un ejemplo de esta interacción se muestra en la figura 7-4.

Para obtener 100% de respuesta del agonista en presencia de un antagonista competitivo, se utiliza la hipótesis de la existencia de receptores de reserva. Éstos sólo quedan disponibles cuando hay un antagonismo competitivo. Recientemente se encontró, p. ej., que algunas células foliculares del ovario tenían alrededor de 10 000 receptores para la hormona foliculostimulante (FSH), y según esto sólo se requieren ocho a 10 receptores para inducir una respuesta del 100% en dichas células. Se necesita mayor información e investigación para aclarar el cometido de los receptores restantes. Los bloqueadores neuromusculares, colinérgicos y adrenérgicos son algunos ejemplos de medicamentos antagonistas competitivos.

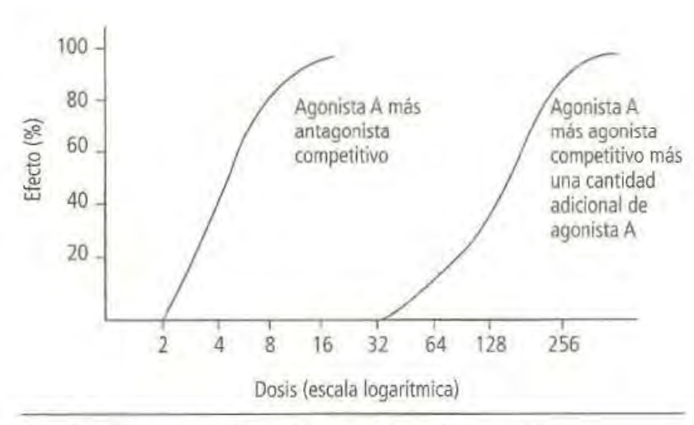


Fig. 7-4. Representación gráfica del efecto del antagonista competitivo.

Antagonismo no competitivo

El antagonismo también puede ser no competitivo; en ese caso, el antagonista se combina de manera irreversible con el receptor o con un sitio distinto a éste, llamado alostérico, y que modifica al receptor.

Debido a que los inhibidores no competitivos se unen en forma irreversible al receptor o al sitio alostérico, no alteran la afinidad del agonista por su receptor. El resultado del antagonismo no competitivo es la reducción de la magnitud de la respuesta general por el agonista a todos los valores de dosificación, como se muestra en la figura 7-5.

Antagonismo fisiológico

Con frecuencia se encuentra un tercer tipo de antagonismo. Éste ocurre cuando dos medicamentos actúan en diferentes receptores, los cuales, si son activados, generan efectos opuestos. Un ejemplo es el antagonismo de la broncoconstricción inducida por la histamina y el efecto de la adrenalina. En este caso, la histamina se une a los receptores específicos (H_1) de la histamina en la membrana de las células musculares lisas bronquiolares, produciendo broncoconstricción. La adrenalina no interactúa con los receptores de la histamina, pero se une a un segundo tipo de receptores (β-adrenérgicos) en las mismas células y los activa. La adrenalina origina hiperpolarización de la membrana muscular, con lo cual se antagoniza la contracción provocada por la histamina. Otro ejemplo al respecto lo proporciona la estricnina y el pentobarbital. Mientras que la estricnina estimula el SNC por medio de una inhibición de las neuronas internunciales o de Renshaw a nivel espinal, interfiriendo aparentemente con la glicina (bloqueo del sistema inhibitorio), el pentobarbital antagoniza dicha estimulación y bloquea las funciones del sistema reticular activamente (a nivel de formación reticular), lo que impide que los estímulos lleguen a la corteza cerebral. Otros ejemplos incluyen al antagonismo fisiológico entre la progesterona y la testosterona, entre la progesterona y la oxitocina, etcétera.

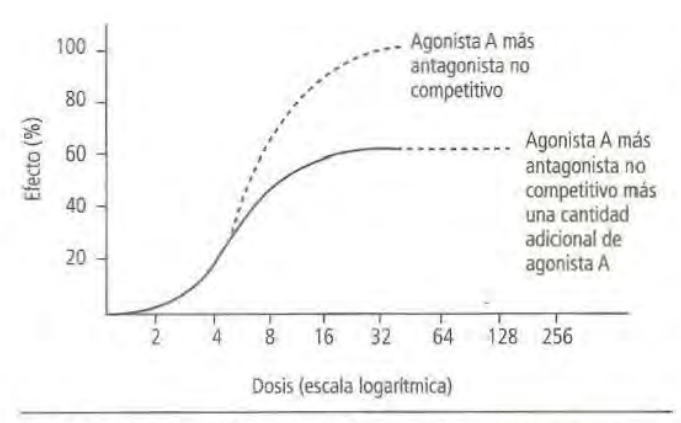


Fig. 7-5. Representación gráfica del antagonismo no competitivo.

Combinación de un agonista y un agonista parcial

Muchas curvas de dosis-respuesta se pueden explicar como el resultado de la acción simultánea de un agonista y un agonista parcial. Un ejemplo es el narcótico opiáceo heroína, un agonista que posee tanto afinidad como actividad intrínseca para ciertos "receptores opiáceos" del cuerpo. Por otro lado, la nalorfina es un agonista parcial de los mismos receptores, pero con acción intrínseca escasa. En un individuo adicto a la heroína, los receptores deben ser ocupados por ella para evitar el síndrome de supresión o abstinencia. Si se administra nalorfina a un individuo no dependiente, sólo producirá una leve respuesta del tipo de la heroína; sin embargo, si se suministra a un sujeto adicto, se precipita el síndrome de abstinencia. Lo anterior se atribuye a que un gran porcentaje de la heroína unida a los receptores es desplazada por la nalorfina. Debido a que esta última sólo es moderadamente eficaz, el resultado es similar al de una rápida eliminación de la heroína. A causa de este efecto, se ha utilizado la nalorfina como prueba para determinar si un individuo es dependiente o no de la heroína.

Combinación benéfica de los fármacos

Por otro lado, la combinación de dos o más medicamentos puede ser positiva. En este caso, la combinación es sinérgica si la suma algebraica de los efectos de los fármacos por separado resulta en un efecto menor al obtenido cuando los dos medicamentos se administran conjuntamente. Se puede mencionar como ejemplo de sinergismo la combinación de sulfonamidas con trimetoprim. Esta combinación tiene un efecto antibacteriano mucho mayor que el que se pudiera obtener con las sustancias por separado.

La combinación de las sustancias puede dar lugar también a una potencialización de una de ellas; tal es el caso del efecto potencializado de los barbitúricos en presencia de tranquilizantes. La potencialización del efecto depresor del SNC por los barbitúricos es de tal magnitud, que sólo se requiere 33% de la dosis terapéutica normal. Otro ejemplo de potencialización, que puede resultar útil para captar la diferencia entre sinergismo y potencialización, está dado por la ganancia de la acción antibacteriana que se obtiene cuando se aplica penicilina en presencia de probenecid. Este último disminuye la excreción renal de penicilina, compitiendo por los transportadores a nivel tubular, lo que permite a la penicilina continuar su efecto antibacteriano en el organismo. La diferencia entre sinergismo y potencialización radica en que el sinergismo se logró por acción de las sulfonamidas y el trimetoprim en una misma vía metabólica bacteriana (cap. 10), mientras que la potencialización se obtuvo evitando la excreción de penicilina.

Cuadro 7-2. Comparación entre las dos teorías de la acción de medicamentos

Teoría de la ocupancia	Teoría de la velocidad
El inicio del efecto debe ser exponencial en forma correlacionada con el cada vez mayor número de receptores que van siendo ocupados	El efecto debe ser instantáneo, pues la velocidad de la interacción nunca puede ser mayor que en el primer instante, que es cuando todos los receptores se encuentran libres
La respuesta ha de incrementarse al máximo y permanecer así durante cierto tiempo	La reacción debe ser máxima desde el primer instante y luego desvanecerse a un valor de equilibrio
La liberación de la sustancia debe causar una declinación exponencial en la respuesta, conforme se disocia el complejo sustancia-receptor	La respuesta farmacológica debe terminar en forma súbita, debido a que la velocidad de formación del complejo puede reducirse inmediatamente a cero

Otro resultado positivo de la combinación farmacológica se define como suma o adición. En este caso, se obtiene simplemente la suma algebraica de los efectos de las sustancias por separado. Al respecto se puede citar la combinación de tres sulfonamidas: sulfadiacina, sulfameracina y sulfametacina, que se administran juntas para disminuir sus efectos colaterales en riñón (cristaluria), pero que tienen un efecto antibacteriano simplemente sumatorio.

Teoría de la velocidad

En 1960, Paton presentó una teoría de la acción de los medicamentos en la que la velocidad a la cual se unían la sustancia y el receptor, más que la proporción de receptores ocupados, determinaba la magnitud de la respuesta.

La comparación de las ecuaciones de equilibrio para ambas teorías pone de manifiesto una notable diferencia, pues en la teoría de la ocupancia la actividad intrínseca es inexplicable y no posee una relación conocida con los procesos fisicoquímicos. En la teoría de la velocidad, en cambio, dicha actividad es simplemente la constante cinética para la reacción en sentido inverso de $Dr/dt = K_2$, Dr multiplicada por la afinidad, $1/K$.

En la teoría de la velocidad, los valores para la constante de asociación K_1, y para la constante de disociación K_2, son los únicos determinantes de si una sustancia es agonista, agonista parcial o antagonista. Las sustancias que se combinan y disocian rápidamente producirán una interacción muy rápida con el receptor, por lo que serán agonistas. Las sustancias que se asocian y disocian a una velocidad intermedia serán agonistas parciales y, finalmente, las que se disocian muy lentamente en relación con su velocidad de combinación serán antagonistas. En esta teoría, la constante de velocidad K_2 en sentido inverso es la principal determinante del tipo de acción, por lo que es usual decir que agentes con K_2 alta son agonistas y aquéllos con K_2 baja son antagonistas.

$$E = \frac{D}{D + K} \; ; E = \frac{K_1 \, D}{D + K} \; ; E = \frac{\frac{K_2 D}{K}}{D + K}$$

Ocupancia

$$K = \frac{K_2}{K_1}$$

Estas diferencias se ilustran en el cuadro 7-2. Por lo general, la información existente sugiere que el concepto de ocupancia quizá sea correcto en la mayor parte de las condiciones fármaco-receptor. Sin embargo, tal vez las dos teorías pueden ocurrir en forma modificada, ya que no hay razón para que todos los procesos de receptores operen bajo el mismo principio.

8 Factores que alteran la reacción a los fármacos

Este capítulo comprende:

- **Diferencias debidas a la especie**
- **Diferencias causadas por la anatomía y fisiología del aparato digestivo**
- **Diferencias entre individuos de la misma especie**
- **Temperamento**
- **Diferencias debidas a la hora del día**
- **Diferencias por idiosincrasia**
- **Diferencias por desarrollo de tolerancia**
  - Tolerancia natural
  - Tolerancia adquirida
- **Diferencias causadas por enfermedades**
- **Diferencias debidas a variables fisiológicas**
  - Peso
  - Edad
  - Sexo
- **Diferencias generadas por interacciones farmacológicas**

Diferencias debidas a la especie

A menudo, en un individuo o una población no se obtiene la respuesta que se deseaba después de administrar un fármaco. Las razones son diversas y van desde un diagnóstico equivocado o un inicio a destiempo del tratamiento, la aplicación por la vía equivocada, o el uso de un preparado no bioequivalente, hasta factores inherentes al individuo o los individuos por tratar. En seguida se presentan algunos de los factores que modifican la reacción o respuesta a los medicamentos.

Cuando el médico veterinario encuentra que los fármacos que administró produjeron resultados distintos de los esperados, o no generaron una reacción adecuada en una especie determinada, se encuentra en una situación clave en su profesión, por lo que debe conocer a fondo la farmacología de los medicamentos para cada especie; p. ej., el anestésico esteroideo *altesin* sólo sirve para gatos. Su administración a perros causa liberación de histamina que puede ser letal, dado que el vehículo necesario para diluir las pregnanedionas (principio activo del altesin) es el cremofor-L, que es tóxico para perros. La morfina y sus derivados sintéticos, como la meperidina (petidina), pueden provocar convulsiones y muerte en gatos, mientras que en perros actúa como depresor del SNC; la xilacina tiene efectos mínimos en aves; el amitraz es particularmente tóxico para caballos. La lincomicina puede ocasionar diarrea intensa potencialmente letal en equinos; la difenilhidantoína induce epidermólisis necrosante letal en gatos; el dextropropoxifeno (analgésico) excita a los caballos a nivel de SNC. Otras diferencias menos drásticas se presentan con medicamentos como el cloranfenicol, que posee vida media de 54 min en caballos y de 5 h 10 min en gatos; en seres humanos induce anemia en ocasiones irreversible y letal. En contraste, en animales domésticos aún no se ha logrado reproducir dicho efecto. Las diferencias no sólo se dan entre especies, sino que la raza puede predisponer a reacciones no esperadas, como en el caso de las ivermectinas, que deprimen mucho más a los perros de la raza Collie y aún no se tiene una explicación lógica de este fenómeno. Los galgos y lebreles en general son muy susceptibles al tiopental, que genera largos periodos anestésicos. Los doberman son más susceptibles a la presentación de queratoconjuntivitis seca por sulfonamidas.

Diferencias causadas por la anatomía y fisiología del aparato digestivo

Las diferencias características entre los aparatos digestivos del perro, las aves, el caballo y los rumiantes son tan grandes, que la farmacocinética de los medicamentos administrados es muy diferente. En perros, gatos y cerdos, la absorción estomacal de sustancias estables en pH ácido es eficaz, mientras que en rumiantes el factor de dilución y las acciones microbianas en el rumen evitan la absorción eficaz de estos fármacos. Sin embargo, el rumen puede alojar un bolo de alta densidad para que libere minerales traza y antiparasitarios durante periodos largos, lo que no suele suceder en especies con tránsito GI más rápido.

La vía oral es muy útil en el tratamiento de grandes poblaciones animales; sin embargo, debe tomarse en cuenta que la presencia de diarrea evita la absorción, mientras que el estreñimiento puede inducir un estado tóxico, al absorberse demasiado el medicamento. La dieta llega a modificar también la cinética; así, griseofulvina y florfenicol se absorben más en presencia de grasas, y la leche evita la absorción gastrointestinal de las tetraciclinas. El efecto anticonvulsivo del valproato de sodio en perros se reduce drásticamente cuando hay diarrea que limite su absorción.

En general, las aves eliminan más rápido la mayoría de los medicamentos, a pesar de tener la mitad de la capacidad de filtración glomerular que los mamíferos. Esto se debe a que por lo menos la mitad del riego renal está dado por el sistema porta. Así, un medicamento absorbido pasará del GI al sistema porta y de ahí directamente al órgano excretor. Entonces, no es extraño que el ácido pipemídico (quinona antibacteriana) tenga biodisponibilidad mayor de 90% en el ser humano y menor de 30% en pollos de engorda, o que la oxitetraciclina sea 40-50% biodisponible en el ser humano y sólo 20% en aves.

Diferencias entre individuos de la misma especie

Basta recordar que estadísticamente, los animales reaccionan a los medicamentos conforme a una distribución normal (gaussiana o en forma de campana) y, por ello, habrá una mayoría que responda como se esperaba y unos pocos que no responden o lo hacen de más. Un ejemplo clásico lo proporciona la experiencia con anestésicos barbitúricos. Un porcentaje de individuos reaccionan con depresión excesiva del SNC y otros con depresión leve. Sin embargo, la mayor parte reaccionan conforme a lo esperado. Hay ejemplos clásicos de sensibilidad de algunas razas a ciertos fármacos; así, 10 a 20% de los cerdos de raza Landrace reacciona al halotano con hipertermia maligna. Se ha identificado que aproximadamente 1 de 200 perros responde de manera paradójica al droperidol, presentando un comportamiento agresivo. Otro ejemplo puede ser la hipertermia maligna producida por la succinilcolina en algunos caballos.

Temperamento

Este término se refiere a las variaciones en la respuesta a las formas de sujeción, manejo o administración de fármacos entre especies o individuos, que se pueden presentar según el estado de ánimo. Se trata de conductas propias que suelen facilitar o dificultar las maniobras. Por ejemplo, es fácil administrar fármacos por vía oral a un bovino, pero se requiere mayor destreza si se trata de pasar una sonda nasoesófago-gástrica en equinos. Asimismo, es común que la succinilcolina genere fibrilación ventricular en caballos por descargas adrenérgicas, sobre todo cuando el animal está sujeto a tensión emocional por manejo y no se le ha tranquilizado. La succinilcolina produce parálisis flácida, lo que le causa un gran estrés al caballo y puede generar liberaciones masivas de adrenalina y, por ende, respuestas no esperadas. La administración de un fenotiacínico (como acepromacina) a un caballo temperamental bajo estrés logra generar hipotensión grave, dado que los fenotiacínicos bloquean los receptores alfa vasculares y deja los beta vasculares libres. La adrenalina liberada actuará solo en los beta y generará una vasodilatación forzada con hipotensión, que provocará aún más estrés y mayor hipotensión, en un círculo morboso que puede desencadenar choque y la muerte.

Diferencias debidas a la hora del día

Se sabe que la capacidad de transformación de un animal se desarrolla en función de su tasa metabólica; entonces, un animal cansado por la noche será sensible a tranquilizantes, anestésicos, etc. Algunos medicamentos, como los glucocorticoides, se administran de preferencia muy temprano en la mañana, para imitar los ritmos circadianos de secreción de corticosteroides propios de los animales. Las aves consumirán más agua medicada durante el mediodía o en días con mucha luz. Las yeguas pura sangre en anestro no responden a la sincronización de celos durante el invierno, con días de pocas horas de luz.

Diferencias por idiosincrasia

Éstas ocurren totalmente al azar en unos pocos individuos que en apariencia son de igual fenotipo (e incluso de genotipo similar) a otros que responden de manera normal; por ejemplo, se dan reacciones de hipersensibilidad a las sulfamidas en cerdos o a la penicilina en caballos, a los tranquilizantes en bovinos, o a la producción de colestasis hepática en perros que han recibido eritromicina. Estas diferencias de idiosincrasia no deben confundirse con las diferencias entre individuos de la misma especie (véase antes), ya que en el primer caso únicamente ocurren en un individuo, y en el segundo caso se identifica alguna característica de varios animales.

Diferencias por desarrollo de tolerancia

La tolerancia puede ser adquirida o natural.

Tolerancia natural

La tolerancia natural se puede ejemplificar con el caso de la ineficacia de la atropina en ratas, o del lorazepam, que es ineficaz en el perro, pero excelente como tranquilizante en el ser humano. Las vacas no se sedan con fentanilo, y las gallinas no se tranquilizan con la administración de xilacina.

Tolerancia adquirida

La tolerancia adquirida es un fenómeno común en farmacología. Por ejemplo, la dosis de anfetamina necesaria para lograr un efecto estimulante del SNC, administrada por segunda vez, debe ser cuatro a seis veces mayor que la dosis inicial. Otro ejemplo de tolerancia adquirida es el dato característico de que los conejos que han consumido atropina, al ingerir la planta *Atropa belladona*, no manifiestan síntoma alguno. Pero los depredadores que hacen presa de estos conejos pueden morir intoxicados, por las cantidades excesivas de atropina que hay en su organismo. La tolerancia de las bacterias a los antibióticos (resistencia bacteriana) constituye un grave problema en la quimioterapia moderna, y lo mismo sucede con los parásitos. Durante la insuficiencia cardiaca congestiva se usan agonistas β_1 cardiacos, como la dobutamina. Su uso genera tarde o temprano un fenómeno de taquifilaxia (tolerancia), y el corazón reacciona progresivamente menos a este fármaco.

Diferencias causadas por enfermedades

La disfunción hepática por algún estado patológico provoca que los medicamentos se biotransformen más lentamente. Además, fiebre, hipoalbuminemia y bilirrubina pueden alterar la unión de fármacos a las proteínas e inducir alteraciones notables en la cinética. De hecho, se ha postulado que los estudios farmacocinéticos se hagan en animales que padecen la enfermedad por la cual se administra el medicamento. En pacientes con insuficiencia renal, han de ajustarse las dosis y sobre todo

Cuadro 8-1. Fármacos que requieren ajuste o consideración especial en pacientes con insuficiencia renal

Fármaco	Ajuste de dosis	Signos adversos
Amikacina	Extensión del intervalo*	Insuficiencia renal, ototoxicidad, bloqueo neuromuscular
Amoxicilina	El 50% de la dosis o doble intervalo con insuficiencia renal grave	Anafilaxia, neurotoxicosis
Ampicilina	El 50% de la dosis o doble intervalo con insuficiencia renal grave	Anafilaxia, neurotoxicosis
Anfotericina B	El 50% de una dosis en insuficiencia renal grave	Insuficiencia renal, hipopotasemia
Azatioprina	Doble intervalo en insuficiencia renal grave	Insuficiencia renal, depresión de la médula ósea e inmunosupresión
Bleomicina	Reducción de la dosis	Dermatotoxicosis, fibrosis pulmonar
Carbenicilina	Ajuste ligero de la dosis en insuficiencia renal grave	Anafilaxia y neurotoxicosis
Cefamandol	El 50% de una dosis en insuficiencia renal grave	Insuficiencia renal, anafilaxia; puede potencializar la nefrotoxicosis a causa de los aminoglucósidos
Cefalexina	Extensión del intervalo*	Insuficiencia renal, anafilaxia; puede potencializar la nefrotoxicosis a causa de los aminoglucósidos
Cefaloridina	Extensión del intervalo*	Insuficiencia renal, anafilaxia; puede potencializar la nefrotoxicosis a causa de los aminoglucósidos
Cefalotina	Doble intervalo en insuficiencia renal grave	Insuficiencia renal, anafilaxia; puede potencializar la nefrotoxicosis a causa de los aminoglucósidos
Cefazolina	Extensión del intervalo*	Insuficiencia renal, anafilaxia; puede potencializar la nefrotoxicosis a causa de los aminoglucósidos
Cisplatino	Extensión del intervalo*	Insuficiencia renal
Ciclofosfamida	Doble intervalo en insuficiencia renal grave	Vómito, diarrea, depresión de la médula ósea, cistitis e hiponatremia
Colistimetato	Reducción de la dosis*	Insuficiencia renal
Digoxina	Se reduce la dosis 50% por cada 50 mg/dl de incremento en el NUS[1]	Vómito, debilidad, arritmias
Estreptomicina	Doble o triple intervalo en insuficiencia renal grave	Insuficiencia renal, ototoxicosis, bloqueo neuromuscular
Fenobarbital	Doble intervalo en insuficiencia renal grave	Sedación excesiva
5-Fluorocitocina	Extensión del intervalo*	Toxicidad hepática y de médula ósea
Gentamicina	Extensión del intervalo*	Insuficiencia renal, ototoxicosis, bloqueo neuromuscular
Kanamicina	Extensión del intervalo*	Insuficiencia renal, ototoxicosis, bloqueo neuromuscular
Lincomicina	Triple intervalo en insuficiencia renal grave	Vómito, diarrea y reacción tóxica enterocólica
Meticilina	El 50% de la dosis o doble intervalo en insuficiencia renal grave	Anafilaxia, neurotoxicosis, nefritis intersticial

(Continúa)

Cuadro 8-1. Fármacos que requieren ajuste o consideración especial en pacientes con insuficiencia renal *(Continuación)*

Fármaco	Ajuste de dosis	Signos adversos
Metotrexato	El 50% de una dosis en insuficiencia r enal grave	Insuficiencia renal, depresión de médula ósea, vómito
Metoxifluorano	No se administre en insuficiencia renal grave	Insuficiencia renal
Netilmicina	Extensión del intervalo*	Insuficiencia renal, ototoxicosis, bloqueo neuromuscular
Penicilina	El 50% de la dosis o doble intervalo en insuficiencia renal grave	Anafilaxia, neurotoxicosis
Primidona	Doble o triple intervalo en insuficiencia renal grave	Sedación excesiva
Procainamida	Doble intervalo en insuficiencia renal grave	Hipotensión, insuficiencia cardiaca
Sisomicina	Extensión del intervalo*	Insuficiencia renal, ototoxicosis, bloqueo neuromuscular
Sulfisoxasol	Doble o triple intervalo	Insuficiencia renal
Tetraciclina	Disminución de la dosis o aumento del intervalo en insuficiencia renal grave	Insuficiencia renal, gastroenteritis
Ticarcilina	El 50% de la dosis o doble intervalo en insuficiencia renal grave	Anafilaxia, neurotoxicosis
Tobramicina	Extensión del intervalo*	Insuficiencia renal, ototoxicosis, bloqueo neuromuscular
Trimetoprim-sulfametoxasol	No se administre en insuficiencia renal grave	Vómito, diarrea
Vancomicina	Extensión del intervalo*	Ototoxicosis, posible nefrotoxicosis

* Se puede ajustar con cualesquiera de las dos siguientes fórmulas y realizando un seguimiento de la función renal.
Intervalo ajustado de la dosis (h) = creatinina (mg/dl) × 8. Dosis ajustada (mg/kg) = dosis de mantenimiento (mg/dl)/creatinina (mg/dl).

[1] NUS = nitrógeno ureico sérico.

los intervalos de dosificación, o bien se evitará su uso en lo posible, buscando otras alternativas. En el cuadro 8-1 se presentan algunos medicamentos que se deben evitar en lo posible en pacientes con insuficiencia renal. En un animal debilitado se presentará con más facilidad parálisis flácida al aplicar un aminoglucósido por vía IV. La absorción GI de electrólitos y agua en un perro afectado por parvovirus será mínima o nula. Si se quiere tratar a una yegua con endometritis purulenta utilizando gentamicina, el efecto será nulo, pues el efecto de los aminoglucósidos es contrarrestado por la presencia de macromoléculas como las del material purulento. Se sabe que los animales con septicemia tienen una lenta absorción de antibióticos, aun por vía IM o SC, y por ello esos agentes deben administrarse por vía IV.

Diferencias debidas a variables fisiológicas

Es importante recordar que las funciones orgánicas se alteran de manera parcial o total en animales bajo tratamientos internos. Por ejemplo, un animal hipotenso tendrá graves problemas para controlar su presión si se le anestesia con halotano. La acidosis ruminal constituye una verdadera trampa de iones para los fármacos con pH alcalino (analgésicos narcóticos). Otro ejemplo lo proporciona el animal que presenta acidosis metabólica; en él los diuréticos del tipo de los inhibidores de la anhidrasa carbónica no producen el efecto deseado.

Peso

Debe considerarse que la tasa metabólica de un individuo obeso (esto es, con exceso de grasa) será virtualmente idéntica a la de un individuo normal. Sin embargo, el obeso es difícil de anestesiar porque la grasa acumula anestésico y los valores en SNC no serán los adecuados. Además, se tiende a sobredosificar a este tipo de pacientes porque la dosis en función de peso es mayor. Por otra parte, los animales esbeltos son más sensibles a las intoxicaciones agudas con insecticidas organoclorados y organofosforados, porque no poseen capacidad de alma-

cenamiento en grasa y los valores sanguíneos ejercen su efecto tóxico en el SNC (organoclorados) o en la placa neuromuscular (organosfosforados).

Edad

Los animales muy jóvenes no desarrollan todavía sus mecanismos de biotransformación y excreción. Igualmente, en la edad avanzada disminuye la eficacia de dichos mecanismos. Por ello, la capacidad de biotransformación y excreción en animales jóvenes y adultos será mucho mejor.

Sexo

Este factor sólo es importante en caso de gestación, durante la cual la administración de catárticos fuertes puede originar abortos. Otras sustancias inducen problemas; p.ej., el mebendazol es prácticamente atóxico en ovejas no preñadas, pero en las gestantes la administración de una dosis cuatro veces mayor a la terapéutica, puede generar efectos teratógenos. En seres humanos, la administración de tetraciclinas a mujeres gestantes llega a originar hepatotoxicidad y problemas óseos en el feto por la quelación de los iones Ca^{2+}. En el cuadro 8-2 se presentan los medicamentos que *no* se recomiendan en hembras gestantes, y en el cuadro 8-3, aquellos que se consideran seguros en la gestación. Además, durante la lactancia algunos medicamentos pueden secretarse con la leche, lo cual suele afectar la salud del animal lactante.

Diferencias generadas por interacciones farmacológicas

Éste es un factor muy importante dada la tendencia al uso de múltiples fármacos que caracteriza al pensamiento médico moderno. Las interacciones pueden ser benéficas (sinérgicas, potenciaciones, sumaciones, etc.), pero quizá también disminuyan o modifiquen los efectos de las sustancias. Los antagonismos llegan a ser incluso letales. Se sabe, por ejemplo, que la administración de propranolol, una sustancia bloqueadora de receptores adrenérgicos beta (antiadrenérgica beta) muy empleada en medicina humana, seguida por el suministro de un analgésico narcótico, causa la muerte del individuo por decremento de la presión sanguínea y paro respiratorio. A pesar de ello, poco se ha difundido este conocimiento. Una parvada medicada con anticoccidiales ionóforos (salinomicina, lasalocid, monensina, maduramicina) reaccionará con un síndrome neurológico de notable letalidad si se les administra de manera simultánea tiamulina (un antimicrobiano). La administración de adrenalina a un caballo que reaccionó con hipotensión a un fenotiacínico le inducirá más hipotensión y seguramente la muerte. Si se administra amitraz en baño por inmersión a becerros y se aplica ivermectina, se pueden sumar los efectos depresores e inducir colapso del SNC con postración y quizá la muerte. Los glucocorticoides o corticoides como dexametasona o prednisolona predisponen a un paciente (perro, gato) a sufrir úlceras gastrointestinales con sangrado si se aplica concomitantemente un analgésico como dipirona, piroxicam, etcétera.

Las interacciones pueden ser de índole química. Se aconseja que el veterinario tenga presente este fenómeno, pues se presenta bajo diversas circunstancias. Por ejemplo, en aves el uso de aguas duras limita notablemente la biodisponibilidad de antibacterianos, ya que Ca^{2+} y Mg^{2+} reaccionan para formar complejos de baja absorción. Los betalactámicos (penicilinas en general) no se deben combinar con ningún fármaco en la misma jeringa, pues se inactivan. Se debe considerar también que no necesariamente se aprecia la reacción por turbidez o un precipitado, ya que el producto de una reacción de neutralización o inactivación puede ser incluso más soluble que el compuesto original.

Cuadro 8-2. Fármacos que causan efectos adversos durante la gestación

Fármaco	Efectos
Acetaminofeno	Metahemoglobinemia
Acetato de medroxiprogesterona (MPA)	Anormalidades fetales
Acetato de megestrol	Anormalidades fetales
Acetazolamida	Anormalidades fetales
Ácido acetilsalicílico	Embriotoxicidad, hipertensión pulmonar, hemorragias
Ácido etilendiaminotetraacético (EDTA)	Anormalidades fetales
Ácido meclofenámico	Retrasa el parto, posible teratogenicidad

(Continúa)

Cuadro 8-2. Fármacos que causan efectos adversos durante la gestación *(Continuación)*

Fármaco	Efectos
Ácido valproico	Anormalidades fetales
Adriamicina	Embriotoxicosis, malformaciones neonatales
Albendazol	Teratógeno y embriotóxico
Amitraz	Anormalidades congénitas
Andrógenos	Masculinización
Anfotericina B	Anormalidades congénitas
Antineoplásicos	Muerte fetal y anormalidades
Asparaginasa	Muerte fetal y anormalidades
Aurotioglucosa	Urticaria por ingestión de leche
Azatioprina	Mutágeno y teratógeno
Azul de metileno	Anemia con corpúsculos de Heinz
bis-Hidroxicumarina	Muerte fetal y hemorragia intrauterina
Butorfanol	Recomendación del fabricante
Captopril	Embriotoxicosis
Ciclofosfamida	Muerte fetal y anormalidades
Ciprofloxacina	Defectos del cartílago articular
Cisplatino	Muerte fetal y anormalidades
Citarabina	Teratógeno y embriotóxico
Cloranfenicol	Muerte fetal y anormalidades
Clorotiazida	Anormalidades fetales, trombocitopenia
Clorpromacina	Necrosis hepática neonatal
Clorprostenol sódico	Aborto
Corticosteroides	Paladar hendido, parto prematuro y abortos
Dantroleno sódico	Recomendación del fabricante
Decanoato de nandrolona	Anormalidades fetales
Diazepam (primer tercio de la gestación)	Defectos congénitos y efectos en SNC
Diazóxido	Anormalidades fetales
Dietilestilbestrol	Malformaciones fetales del sistema genitourinario
Dimetilsulfóxido (DMSO)	Anormalidades fetales
Dinosprost	Aborto
DL-Metionina	Metahemoglobinemia y anemia de corpúsculos de Heinz
Doxiciclina (primer tercio de la gestación)	Malformaciones de huesos y dientes
Doxorrubicina	Teratógeno y embriotóxico
Enrofloxacina	Defectos en cartílago articular
Espironolactona	Recomendación del fabricante, crianza discontinua
Estradiol	Malformaciones fetales, depresión de médula ósea
Estreptomicina	Pérdida de la audición y anormalidades
Estrógenos	Feminización
Etoxizolamidas	Anormalidades fetales

(Continúa)

Cuadro 8-2. Fármacos que causan efectos adversos durante la gestación *(Continuación)*

Fármaco	Efectos
Fenilbutazona	Bocio neonatal y nefrosis
Fenilefrina	Vasoconstricción placentaria, hipoxia fetal
Fenobarbital (altas dosis)	Hemorragia neonatal
Fentión	Anormalidades fetales
Flucitosina	Anormalidades fetales
Flunixina, meglumina de	Anormalidades fetales
Gentamicina	Ototoxicosis y nefrotoxicosis
Glicerina	Recomendación del fabricante
Glicopirrolato	Recomendación del fabricante
Gonadotropina coriónica (primer tercio de la gestación)	Aborto
Griseofulvina	Teratógeno
Hormona adrenocorticotrópica (ACTH)	Anormalidades fetales
Indometacina	Cierre prematuro del conducto arterioso
Inhibidores de la colinesterasa (gestación a término)	Miastenia neonatal
Isoniacida	Retardo de la actividad del sistema psicomotor
Isoproterenol	Taquicardia fetal
Kanamicina	Ototoxicosis y nefrotoxicosis
Ketoconazol	Aborto, teratógeno
Levamisol	No hay información disponible
Meperidina	Inhibe el cierre del conducto arterioso
Mepivacaína	Bradicardia fetal
Metocarbamol	Recomendación del fabricante
Metotrexato	Anormalidades fetales
Metoxamina	Vasoconstricción placentaria, hipoxia fetal
Metronidazol	Teratógeno
Midazolam (primer tercio de la gestación)	Defectos congénitos, efectos en SNC
Mitotano	Recomendación del fabricante
Naproxén	Recomendación del fabricante
Neostigmina	Muerte fetal
Nitrofurantoína	Hemólisis fetal
Nitroprúsido	Toxicosis fetal por cianuro
Oxitocina	Parto prematuro
Penicilamina	Teratógeno
Pentazocina	Recomendación del fabricante
Primidona	Defectos congénitos, hepatitis
Proclorperacina	Anormalidades

(Continúa)

Cuadro 8-2. Fármacos que causan efectos adversos durante la gestación *(Continuación)*

Fármaco	Efectos
Propiltiouracilo	Bocio neonatal
Propranolol	Bradicardia fetal
Prostaglandinas	Aborto
Quininas	Sordera y trombocitopenia
Reserpina	Obstrucción respiratoria
Rifampicina	Posible teratógeno
Sales de litio	Bocio fetal
Sales de oro	Anormalidades fetales
Salicilatos (cerca del término de la gestación)	Sangrado neonatal
Selenito de sodio	Crecimiento fetal deficiente
Succinilcolina	Muerte fetal y bloqueo neuromuscular
Sulfasalacina	Ictericia neonatal
Tartrato de trimepracina con prednisolona (Temaril-P)	Muerte fetal, posible teratógeno
Testosterona	Anormalidades fetales
Tetraciclinas (primera mitad de la gestación)	Defectos en el desarrollo de huesos y dientes
Tiacetarsamida	Hepatotoxicidad y nefrotoxicidad
Tiazidas	Muerte fetal y trombocitopenia
Tiletamina/zolazepam (Telazol)	Muerte fetal, posible teratógeno
Tiopental	Muerte fetal
Tobramicina	Anormalidades fetales
Trimetoprim-sulfametoxazol	Incremento de las muertes fetales
Undecilinato de boldenona	Anormalidades fetales
Vasopresina	Puede inducir el parto
Vinblastina	Teratógeno y embriotóxico
Vincristina	Anormalidades fetales
Vitamina A (grandes dosis)	Anormalidades
Vitamina D (grandes dosis)	Hipercalcemia y retardo mental
Vitamina K (y análogos)	Hiperbilirrubinemia
Warfarina	Hemorragia intrauterina, embriotoxicosis
Xilacina (especialmente en el último tercio de la gestación)	Inducción prematura del parto
Yodinato de caseína	Destrucción de las células de los islotes fetales
Yoduros	Bocio fetal
Yohimbina	Recomendación del fabricante

Cuadro 8-3. Fármacos que no causan efectos adversos durante la gestación

Acetilcisteína	Digoxina	Metamina
Amoxicilina	Dimetilhidramina	Metaproperteno
Ampicilina	Disofenol	Miconazol
Atropina	Doxapram	Morfina
Bumetamida	Doxilamina	Niclosamida
Carbón activado	Efedrina	Óxido nitroso
Cefalexina (durante la segunda mitad de la gestación)	Enflurano	Penicilina
Cefalotina sódica	Eritromicina	Pentobarbital
Clindamicina	Fenobarbital	Pilocarpina
Clonazepam	Furosemida	Piperacina
Cloranfenicol	Gentamicina	Pirantel
Clorfeniramina	Glicopirrolato	Pirilamina
Cloruro de amonio	Guaifenesina	Polimixina B
Codeína	Halotano	Pralidoxima
Colistina	Heparina	Primidona
Cromolín	Isofluorano	Procaína
Dextrometorfano	Ivermectina	Quimotripsina
Diazepam	Kanamicina	Salbutamol
Diclorvos	Ketamina	Teofilina
Dicloxacilina	Lidocaína	Tetracaína
Dietilcarbamacina	Lincomicina	Tiletamina
Difenhidramina	Manitol	Triamtereno
Digitoxina	Mebendazol	Urocinasa

Parte III

Quimioterapia de las enfermedades microbianas

9 Antimicrobianos

Este capítulo comprende:

Consideraciones generales

La investigación en el campo de los antibióticos fue estimulada por el descubrimiento y uso de la penicilina, aunque ésta no fue la primera sustancia descubierta con fines antimicrobianos. Ya en 1887, Pasteur observó que el bacilo del carbunco se inhibía en presencia de contaminantes del aire. Después, observó que *Pseudomonas aeruginosa* antagonizaba al mismo *Bacillus anthracis*, y de aquella bacteria se elaboró la piocinasa, que tenía un efecto lítico sobre varias bacterias. Éste fue, definitivamente, uno de los inicios de la quimioterapia.

Definición

Los antibióticos son sustancias producidas por varias especies de microorganismos (bacterias, hongos o actinomicetos), que suprimen el desarrollo de otros microorganismos y que incluso pueden llegar a destruirlos. Se ha ido comprobando que muchas bacterias producen sustancias que a la vez actúan como agentes antibacterianos; sin embargo, la acción antibiótica no sólo se ha observado en bacterias. En 1929, Alexander Fleming notó que un moho contaminante causaba lisis en un cultivo de estafilococos y aisló y cultivó el hongo, para comprobar así que el caldo en que se había desarrollado tenía las mismas propiedades antibacterianas. Por ello, la sustancia que tal microorganismo producía podía considerarse el primer antibiótico identificado, al que se llamó *penicilina*, en honor del género de hongos que la producían: *Penicillium*.

Desde 1940, muchos microbiólogos dedicaron su atención a buscar bacterias y hongos productores de antibióticos. En 1942 se obtuvo la estreptomicina a partir de un germen del suelo que inhibía a microorganismos gramnegativos. Este trabajo, realizado por Waksman y su equipo, les hizo merecedores del premio Nobel. Después, en 1953, apareció la oxitetraciclina, más eficaz aún. Al seguir tomando muestras de suelo, en Venezuela se aisló un actinomiceto llamado *Streptomyces venezuelae*, que produjo la cloromicetina, el actual cloranfenicol. Como se trata de un derivado del ácido dicloroacético, de molécula sencilla, fue el primer antibiótico que se produjo en forma sintética en grandes cantidades; se ha comprobado su eficacia contra bacterias grampositivas y gramnegativas y algunas rickettsias, por lo cual se le considera de amplio espectro.

A partir de otros actinomicetos (microorganismos que crecen en forma de micelios ramificados y que pueden dividirse en forma de cocos o bacilos) se elaboran las tetraciclinas, consideradas también de amplio espectro y que difieren entre sí por su fórmula estructural, haciéndose más o menos específicas para ciertas bacterias. Con este núcleo progenitor se sintetizó el tianfenicol y de éste se obtuvo el florfenicol, un antibiótico de gran potencia.

Se han descubierto cientos de antibióticos, pero sólo algunos son de interés práctico. Otros aún siguen en experimentación. Este grupo de fármacos difieren notablemente en sus propiedades físicas, químicas, y farmacológicas, espectro antibacteriano y mecanismos de acción. La mayor parte han sido químicamente identificados y algunos incluso sintetizados. A continuación se enumeran las propiedades de un antibiótico ideal:

1. El agente debe tener actividad antimicrobiana eficaz y selectiva (no debe afectar células eucarióticas).
2. Ha de ser bactericida, más que bacteriostático.
3. La bacteria no debe desarrollar resistencia al medicamento.
4. Su eficacia antimicrobiana no debe ser reducida por líquidos corporales, exudados, proteínas plasmáticas o enzimas proteolíticas.
5. Las características de absorción, distribución y excreción deben ser tales que los valores bactericidas en sangre, tejidos y líquidos corporales, incluyendo el cefalorraquídeo, sean rápidamente alcanzados y mantenidos durante un periodo adecuado.
6. Debe tener especificidad de acción, lo que reduce efectos indeseables.
7. Es necesario que tenga baja toxicidad.
8. No debe ser destruido por enzimas de los tejidos.
9. Ha de ser estable.
10. No debe eliminarse rápidamente por vía renal.
11. Tendrá alta penetrabilidad.
12. Debe ser eficaz por vía tópica, oral o parenteral.
13. Es deseable que se pueda producir en gran cantidad y a bajo costo.

Mecanismos de acción de los antibacterianos

La clasificación clásica de los mecanismos de acción de los antibióticos es la siguiente:

1. **Alteración de la pared celular:** los agentes con esta acción se unen a ciertas proteínas de la pared bacteriana a medida que se ensambla, lo que resulta en una pared incompleta y pérdida de la permeabilidad selectiva de la bacteria, lo que causa la lisis de ésta. Estos antibacterianos son más eficaces al inicio de una infección, cuando la división celular es acelerada. Funcionan mejor contra bacterias grampositivas, que tienen pared más gruesa y que para su integridad dependen más de ella. Las bacterias gramnegativas tienen pared más delgada pero más compleja. Los agentes antibacterianos con este mecanismo de acción generalmente son bactericidas e incluyen los betalactámicos y la bacitracina.
2. **Daño a la membrana celular bacteriana:** se trata de agentes tensoactivos que actúan casi como detergen-

tes, alterando la arquitectura y función de la membrana. Tienen efectos bactericidas, y las bacterias gramnegativas son más susceptibles. En este grupo se incluyen las polimixinas A y B, y fungicidas azoles como ketoconazol e itraconazol.
3. **Inhibición de la síntesis de ácidos nucleicos o daño al DNA o RNA:** los antibióticos con este efecto se unen a diversas enzimas bacterianas, lo que inhibe la síntesis de ácidos nucleicos. Son generalmente bactericidas, p. ej., rifampicina, que inhibe la síntesis del RNA; fluoroquinonas, que inhiben el desenrollamiento del material genético de la bacteria; metronidazol, que es transformado por las bacterias en un metabolito tóxico para ellas; nitrofuranos, que también afectan de una manera aún no definida el material genético. Las sulfonamidas son parecidas al ácido paraaminobenzoico (PABA), precursor del ácido fólico para la síntesis del DNA y RNA, y por lo tanto detienen el crecimiento (efecto bacteriostático).
4. **Inhibición de la síntesis proteínica:** a través de este mecanismo los antibacterianos inhiben la unión del RNA con los ribosomas. Generalmente su efecto es bacteriostático (excepto los aminoglucósidos), como es el caso de tetraciclinas, macrólidos, tiamulina, lincosamidas, fenicoles y aminociclitoles.

Clasificación por mecanismo de acción

Los antibióticos se clasifican por su mecanismo de acción como sigue:

1. Agentes que inhiben la síntesis de la pared celular de la bacteria, como penicilinas, cefalosporinas, cicloserina, bacitracina y otras.
2. Sustancias que afectan la permeabilidad de la membrana celular; p. ej., polimixinas, nistatina y anfotericina B.
3. Agentes que inhiben principalmente la síntesis proteínica al actuar en los ribosomas; p. ej., cloranfenicol, tetraciclinas, lincomicina, antibióticos macrólidos (como eritromicina y oleandomicina) y aminoglucósidos (como estreptomicina y gentamicina).
4. Fármacos que afectan el metabolismo de los ácidos nucleicos; p. ej., rifampicina, ácido nalidíxico, fluoroquinolonas, nitrofuranos.
5. Antimetabolitos, como trimetoprim-sulfametoxazol y los nitrofuranos.
6. Inhibidores de la topoisomerasa: quinolonas, fluoroquinolonas.

Esta clasificación puede requerir modificaciones posteriores conforme se obtenga mayor información. Algunas otras clasificaciones de los antibacterianos o quimioterapéuticos se pueden basar en su eficacia clínica, la cual guarda relación con el espectro de los microorganismos que inhiben; por ello, compuestos como la penicilina G son considerados de espectro muy reducido, debido a que las dosis que normalmente se utilizan afectan sólo bacterias grampositivas (excepto las penicilinas de más reciente introducción, como ampicilina y carbenicilina).

Los antibióticos se pueden clasificar según su origen, como los producidos a partir de hongos, bacterias o actinomicetos, pero en farmacología también interesa su clasificación según su espectro antibacteriano:

- Se consideran de *espectro amplio* aquellos que actúan sobre bacterias grampositivas y gramnegativas, y sobre microorganismos más inferiores como hongos y rickettsias.
- Los antibióticos de *espectro intermedio* tienen acción contra una gran variedad de bacterias, pero sin abarcar la mayor parte de las grampositivas y gramnegativas a la vez.
- Los antibióticos de *espectro reducido* actúan sobre unos cuantos microorganismos gramnegativos o grampositivos (cuadro 9-1).

Para que un antimicrobiano sea de valor práctico en el tratamiento de infecciones, debe ejercer sus efectos en los microorganismos invasores, sin dañar las células del huésped. El principal resultado de la actividad antimicrobiana es un decremento en la velocidad de multiplicación bacteriana. Casi siempre el compuesto requiere una intervención eficaz de los mecanismos de defensa del huésped, tanto humorales como celulares.

Determinación de la sensibilidad bacteriana a los antimicrobianos

Una técnica bastante segura, utilizada en forma rutinaria en los laboratorios de diagnóstico, incluye la inoculación del microorganismo que ha de ser probado en un medio de cultivo líquido, que contiene una serie de diluciones del fármaco; la concentración más baja de la sustancia que inhiba el crecimiento de la bacteria es expresada como *sensibilidad* (concentración mínima inhibitoria CMI). No obstante, un valor más importante es la denominada concentración óptima antibacteriana (COB). La diferencia entre la CMI y la COB es que si en el primer caso se cultiva la bacteria en un medio sin antibiótico, ésta volverá a proliferar, mientras que en el valor COB esto ya no ocurre. Un método más rápido para evaluar la potencial eficacia de un antimicrobiano incluye el empleo de discos comerciales de papel filtro impregna-

Cuadro 9-1. Origen y clasificación de los antibióticos según su espectro antibacteriano

Espectro	Antibiótico	Origen
Amplio	Cefalosporinas (tercera generación)	*Streptomyces sp.*
		S. aureofasciens
	Tetraciclina	*S. rimosys*
	Oxitetraciclinas y otras	*S. venezuelae* (sintético)
	Cloromicetina	*S. meditarranei* (sintético)
	Cloranfenicol, florfenicol y tianfenicol	
	Rifampicina	
	Ampicilina	
	Fluoroquinolonas	
Reducido	Penicilinas G y V	*Penicillium notatum*
	Nafcilina	
	Estreptomicina	*P. chrysogenum*
	Neomicina	*Actinomyces griseus*
		S. fradiae
	Polimixina E	*Bacillus polimyxa*
	Cefalosporinas (primera generación)	*Acremonium*
	Lincomicina	*S. lincolnesis*
	Bacitracina	*B. subtilis*
	Tilosina	*A. fradiae*
	Actinomicinas A y B	*A. antibioticus*
	Viomicina	*S. puniceus*
	Novobiocina	*S. niveus*
Intermedio	Eritromicina	*S. erytreus*
	Oleandomicina	*S. antibioticus*
	Carbomicina	*S. halstedii*
	Kanamicina	*S. kanamyceticus*
	Espiramicina	*S. ambofasciens*
	Josamicina	
	Kitasamicina	
	Fosfomicina	
	Cefalosporinas (segunda generación)	

dos con cantidades específicas de los medicamentos, que se colocan en un gel sembrado de la bacteria problema. Con base en el tamaño del halo de inhibición que se forma alrededor del disco impregnado se puede estimar si la bacteria es sensible o no al antibacteriano. Empero, en ambos casos se debe tener presente que el resultado *in vitro* puede no repetirse *in vivo*, dado que:

- El antimicrobiano trabaja mejor en ausencia de líquidos corporales.
- Quizá el antimicrobiano no llegue al sitio problema o los líquidos lo inactiven.
- El antimicrobiano debe alcanzar en plasma concentraciones por lo menos varias veces por arriba del valor de la CMI, de preferencia la COB, durante más del 50% del tiempo entre dosificaciones.

Selección de antimicrobianos

La actividad de los fármacos en el paciente afecta el funcionamiento de los sistemas fisiológicos o la actividad de los procesos bioquímicos en el organismo, lo que da como resultado una respuesta farmacológica, que igualmente puede alterarse cuando las condiciones del paciente son críticas, ya que la reacción deseada se potencializa; esto causa reducción de los valores tóxicos o acercamiento a ellos. O en su defecto, no se logra respuesta alguna como resultado de los cambios bioquímicos causados por la enfermedad del paciente.

Para iniciar el tratamiento con uno o más antimicrobianos, como condición óptima para elegirlos el médico se debe basar en cultivos bacterianos y determinación de la sensibilidad antibiótica. Es importante considerar

que a menor especificidad del antibiótico, mayor posibilidad de reacciones adversas a la sustancia. Se entiende entonces que una sustancia más específica tiene mejor selectividad de acción y causa menores efectos sistémicos indeseables.

Las muestras para estudio bacteriológico se deben obtener de cualquier sitio que pueda ofrecer información necesaria. Cuando no se conozca el sitio de infección, los cultivos se pueden realizar a partir de las sustancias excretadas de cavidades corporales, como orina, saliva, excremento o esputo, y si se sospecha septicemia, se efectúan cultivos sanguíneos.

En la clínica, a menudo se realiza la elección de la sustancia en ausencia del resultado del cultivo y antibiograma correspondientes; aún así, conviene realizar estudios bacteriológicos, pues con ellos se irá construyendo un archivo o historial médico del hato o explotación, que nos permitirá elegir con mayor acierto el siguiente tratamiento empírico. Sin embargo, no hay que olvidar que existen factores que afectan la acción del medicamento dentro de los organismos vivos, por lo que algunas veces no existe relación alguna entre la respuesta real y la esperada tomando únicamente en cuenta las pruebas de sensibilidad *in vitro*.

Un estudio estadístico en seres humanos septicémicos encontró que aumenta la mortalidad de 20 a 25% cuando el régimen antibiótico inicial es inapropiado. Por tanto, cuando está en riesgo la vida del paciente, se recomienda seleccionar un tratamiento antibiótico con eficacia cercana a 100% contra todos los posibles agentes infecciosos.

Los principios para la elección y administración de sustancias son muy importantes cuando la vida del enfermo está en grave peligro. A continuación se enumeran algunos de ellos:

1. La administración por vía parenteral es la preferida, porque la absorción por VO no es confiable en sujetos muy enfermos. Para la septicemia la vía de elección obligada es la IV.
2. Se suministran combinaciones de agentes compatibles, porque con ellas aumenta la eficacia y se apoya mejor al sistema inmunitario del paciente, que a menudo es deficiente.
3. Las sustancias bactericidas son mejores que las bacteriostáticas, siempre y cuando se administren a dosis que alcancen y mantengan los valores séricos adecuados. Esta información se obtiene de los resultados de laboratorio a través de la concentración mínima inhibitoria (CMI), pero nunca será más valiosa que la constante evaluación clínica del médico.
4. Para los agentes bactericidas se prefiere lograr concentraciones pico; la administración intermitente de bolos intravenosos produce valores sanguíneos superiores que los obtenidos con la administración constante por venoclisis, más aún si se considera que los procesos infecciosos alteran la distribución de la sustancia, cambiando el flujo sanguíneo y la capacidad de difusión.

Con base en estos criterios, el suministro intermitente por vía IV de dos o más bactericidas compatibles es el protocolo ideal de tratamiento en pacientes con septicemia. Una de las mejores combinaciones que se tienen es la de un betalactámico y un aminoglucósido.

Entre los betalactámicos están penicilinas y cefalosporinas, monobactam y carbapenem, los cuales generalmente son bactericidas. A excepción de ciertos miembros que integran este grupo, tienen muy baja toxicidad, pero la gran desventaja de que suelen ser inactivados por la acción de bacterias productoras de betalactamasa. A continuación se citan algunos ejemplos:

Penicilinas

Cristalinas

Sódica y potásica (se infunden a razón de 100 000 UI/kg/4-6 h)

De larga duración

Procaínica (no se puede aplicar por vía IV)
Benzatínica (de escasa absorción parenteral, sin alcanzar valores terapéuticos sanguíneos deseables en grandes especies, ni en septicemias)

De amplio espectro

Ampicilina y amoxicilina (comúnmente causan resistencia bacteriana)

Resistentes a betalactamasas

Nafcilina y cloxacilina

Antiseudomonas

Ticarcilina, carbenicilina, azlocilina, mezlocilina

Combinadas

Amoxicilina-ácido clavulánico (inhiben la betalactamasa)

Cefalosporinas

De primera generación

Cefalotina y cefalexina

De segunda generación

Cefamandol

De tercera generación

Cefotaxima, ceftriaxona, ceftazidima, cefoperazona, ceftiofur. Cefotaxima y ceftriaxona por vía IV han resultado de gran utilidad para el tratamiento de la septicemia en varias especies. Sus efectos tóxicos son mínimos

Monobactam (aztreonam) y carbapenem (imipenem)

Actualmente existen nuevas clases de betalactámicos en el mercado, los cuales proporcionan mayores probabilidades de éxito en pacientes sépticos; son resistentes a las betalactamasas y tienen casi nula toxicidad y escasa probabilidad de resistencia bacteriana. El único problema del imipenem consiste en que es destruido por una enzima renal antes de entrar en las vías urinarias; esta destrucción se puede evitar si este fármaco se mezcla con cilastatina para preservar su eficacia en vías urinarias (Primaxim), lo cual es sumamente recomendable si la infección tenía su asiento a nivel urinario.

Aminoglucósidos

Neomicina, estreptomicina, kanamicina, gentamicina, amikacina, netilmicina, tobramicina y otras son antibióticos de amplio espectro con alta eficacia, pero dependen del transporte activo (oxígeno) para entrar en la bacteria. Por tanto, son ineficaces contra infecciones por bacterias anaerobias. Suelen causar ototoxicosis y nefrotoxicosis y se absorben escasamente por VO. Quizá el antimicrobiano que destruye más rápidamente las bacterias es la gentamicina. Casi siempre es la primera elección en pacientes con septicemia. Junto con cefotaxima y ceftriaxona puede considerarse la opción más eficaz. Sin embargo, se pueden emplear combinaciones como amikacina + betalactámicos, netilmicina y ticarcilina, que ofrecen un efecto aditivo muy intenso. Hace algunos años, la combinación más comúnmente utilizada fue gentamicina y cefalotina, pero parece ser que potencia la nefrotoxicosis en seres humanos y quizá también en veterinaria.

Otros antimicrobianos

Debido a que los aminoglucósidos no son bien tolerados por algunos pacientes, sobre todos aquellos con disfunción renal, se sugiere combinarlos con otro antimicrobiano, o en su defecto, cambiar por otro quimioterapéutico solo, como es el caso de las *fluoroquinolonas* (enrofloxacina), que actúan contra gramnegativos y grampositivos, aunque estas sustancias llegan a causar degeneración del cartílago articular en pacientes jóvenes.

Las sulfonamidas combinadas (trimetoprim-sulfametoxazol) tienen buena acción bactericida, particularmente contra *Salmonella* sp., pero no logran la eficacia necesaria contra muchos posibles microorganismos patógenos. Por tanto, no se recomiendan como fármaco único en el tratamiento de septicemia grave.

Si se sospecha la presencia de infección por anaerobios, es necesarios considerar el uso adicional de otro antibiótico, por ejemplo el metronidazol, bactericida eficaz contra gramnegativos y grampositivos y anaerobios, que también es compatible con los antibióticos y quimioterapéuticos antes mencionados. Otra buena opción contra anaerobios es la clindamicina, la cual no siempre es bactericida contra gramnegativos y suele ser incompatible con eritromicina y cloranfenicol.

Tratamiento antibiótico empírico

Cuando las condiciones geográficas o económicas, pero sobre todo la velocidad con la que se debe reaccionar, no permite realizar cultivos bacterianos que guíen el criterio clínico inmediato, se sugiere aplicar una terapéutica empírica basada en las sospechas del origen de la infección. No hay que olvidar que la eficacia de la terapéutica antimicrobiana depende del mantenimiento de una concentración adecuada del fármaco en el sitio de la infección, para destruir o inhibir de manera satisfactoria la proliferación del agente causal y lograr así mantener una concentración adecuada en los tejidos; esto se obtiene con base en dosis suministrada, frecuencia y vía de administración, así como la formulación y las características fisicoquímicas y obviamente farmacocinéticas del medicamento.

Cuanto más se conoce el comportamiento de los antimicrobianos dentro del paciente, aunado a las innovadoras terapéuticas de apoyo, tanto más eficaces son los tratamientos que se inician para prevenir y contrarrestar el estado catabólico e hipermetabólico del paciente séptico y disminuir el índice de mortalidad. Los cuadros 9-2 y 9-3 son útiles como guías generales en este sentido.

Resistencias bacterianas

La síntesis y el descubrimiento de nuevos quimioterapéuticos y la mejora de los ya existentes han provocado en este siglo una auténtica revolución médica en el tratamiento de enfermedades infecciosas. Sin embargo, la extrema versatilidad y adaptabilidad de los microorganismos han impedido que la eficacia de las quimioterapias bacterianas sea total; muchas bacterias han ido desarrollando en los últimos decenios mecanismos que las protegen contra diversos fármacos. Ya Paul Ehrlich, al introducir por primera vez la quimioterapia contra protozoarios, se dio cuenta que algunas cepas desarrollaban

Cuadro 9-2. Propiedades generales de las principales familias de antimicrobianos y sus espectros

Familias de antimicrobianos	Mecanismo de acción	Actividad general antimicrobiana						Ruta de eliminación	Efectos adversos	Uso en animales de abasto
		Gram +	Gram –	Anaerobios	*Mycoplasma*	Clamidias	Rickettsias			
Betalactámicos	Inhiben síntesis y ensamble de la pared bacteriana	✓	+/–	✓				Riñón	Hipersensibilidad	Sí
Aminoglucósidos	Inhiben la síntesis proteínica	+/–	✓		✓			Riñón	Nefrotoxicosis	Prohibido en EU/Canadá. Aceptado en Latinoamérica
Tetraciclinas	Inhiben la síntesis proteínica	✓	✓	+/–	✓	✓	✓	Hígado y riñón	Irritación intensa con fórmulas de baja calidad por vía IM	Sí
Trimetoprim + sulfonamidas	Inhiben la síntesis de DNA/RNA	✓	✓	✓	No	✓	No	Riñón	Queratoconjuntivitis seca	Sí
Fluoroquinolonas	Dañan el DNA	+/–	✓	Ninguna	✓	✓	✓	Riñón e hígado	Lesiones en cartílago	Prohibido
Cloranfenicol	Inhiben la síntesis proteínica	✓	✓	✓	+/–	✓	✓	Hígado	Anemia aplástica sólo en seres humanos	Prohibido. Se usa tianfenicol y florfenicol
Macrólidos	Inhiben la síntesis proteínica	✓	*Campylobacter*	✓	✓			Hígado	Irritación/dolor	Sí. Infusión intramamaria en bovinos

Cuadro 9-3. Principales antibióticos (+) contra algunas especies bacterianas

Antibiótico	Gram –	Gram +	*Campylobacter*	A/P/H	*Pseudomonas*	*Brachyspira* (Serpulina)	*Mycoplasma*
Betalactámicos							
Penicilina	–	+	+	–	–	–	–
Ampicilina/amoxicilina	+	+	+	–	–	–	–
Amoxicilina/ácido clavulánico	+	–	+	–	–	–	–
Meticilina/oxacilina/ cloxacilina	–	+	–	–	–	–	–
Cefalosporinas 1ª generación	–	+	–	–	–	–	–
Cefalosporinas 3ª generación	+	–	+	–	+	–	–
Aminoglucósidos							
Estreptomicina	+	+	+	–	+	–	–
Neomicina	+	+	+	–	+	–	–
Kanamicina	+	+	+	+	+	–	–
Gentamicina	+	+	+	–	+	–	–
Apramicina	+	–	–	–	–	–	–
Tetraciclinas							
Oxitetraciclina y clortetraciclina	+	+	+	+	–	–	–
Doxiciclina	+	+	+	–	–	–	–
Lincosamidas							
Lincomicina	–	+	–	–	–	+	+
Clindamicina	–	+	–	–	–	+	–
Macrólidos							
Eritromicina	–	+	–	+	–	–	+

Tilosina	−	+	−	−	−	+	+
Espiramicina	−	+	−	−	−	−	+
Tilmicosina	−	+	+	−	−	−	+
Pleuromutilinas							
Tiamulina	−	−	−	−	−	+	−
Polimixinas							
Colistina	+	−	−	−	+	−	−
Trimetoprim	+	+	+	−	−	−	−
Sulfonamidas	+	+	+	−	−	−	−
Trimetoprim/sulfonamidas	+	+	+	−	−	−	−
Quinolonas							
Ácido nalidíxico	+	−	+	+	−	−	−
Fluoroquinolonas							
Enrofloxacina	+	+	+	+	+	−	+
Marbofloxacina	+	+	+	+	+	−	+
Danofloxacina	+	+	+	+	+	−	+
Difloxacina	+	+	+	+	+	−	+
Fenicoles							
Cloranfenicol	+	−	+	+	−	−	−
Tianfenicol	+	−	+	−	−	−	−
Florfenicol	+	−	+	−	−	−	−
Nitroimidazoles							
Metronidazol (sólo anaerobios)							
Misceláneos							
Novobiocina	−	+	−	−	−	−	−
Rifampicina	−	+	−	−	−	−	−

resistencia al fármaco durante el transcurso del tratamiento. Si bien la quimioterapia ha doblegado las grandes epidemias bacterianas del pasado, las enfermedades infecciosas aún siguen constituyendo un serio problema para la humanidad, aunque hay que reconocer que desde la introducción de la antibioticoterapia en todo el mundo se han realizado grandes esfuerzos por controlar o erradicar las bacterias. La presión selectiva que causa la aplicación de antibacterianos ha propiciado una verdadera supervivencia darwiniana de los más aptos, favoreciendo la diseminación de aquellas cepas microbianas con mecanismos de resistencia que en muchas ocasiones dificultan el adecuado tratamiento clínico.

Cada antibiótico se caracteriza por un espectro natural de actividad antibacteriana. Este espectro comprende las especies bacterianas que en su estado natural se ven inhibidas en su proliferación por concentraciones de antibióticos a los cuales son susceptibles. A estas especies bacterianas se les denomina sensibles a dicho antibiótico. Las especies bacterianas que no se encuentran incluidas dentro de dicho espectro se denominan naturalmente resistentes.

El antibiótico no crea resistencia, sino que selecciona las bacterias resistentes, eliminando las sensibles. A esto se le conoce como presión de selección. El aumento de la frecuencia de aparición de cepas resistentes casi siempre va unido al uso intensivo del antibiótico específico. Los principales tipos de resistencias son:

Resistencia natural: es un carácter constante de todas las cepas de una misma especie bacteriana. El conocimiento de las resistencias naturales permite prever la inactividad de la molécula frente a bacterias identificadas (después del cultivo) o sospechosas (en caso de antibioticoterapia empírica). En ocasiones constituye una ayuda para la identificación, puesto que ciertas especies se caracterizan por sus resistencias naturales. La membrana externa de los gramnegativos supone una barrera natural, que hace que muchas bacterias de este grupo sean insensibles a varios antibióticos (p. ej., vancomicina y bacitracina no pueden atravesar las porinas).

Resistencia adquirida: es una característica propia de ciertas cepas dentro de una especie bacteriana naturalmente sensible, cuyo patrimonio genético ha sido modificado por mutación o adquisición de genes. Contrariamente a las resistencias naturales, las resistencias adquiridas son evolutivas y su frecuencia depende a menudo de la utilización de los antibióticos. En el caso de numerosas especies bacterianas y teniendo en cuenta la evolución de las resistencias adquiridas, el espectro natural de actividad ya no es suficiente para guiar la elección de un tratamiento antibiótico. En ese caso, se hace indispensable el antibiograma.

Resistencia cruzada: es la debida a un mecanismo de resistencia a otro fármaco. En general, afecta varios antibióticos dentro de una misma familia (p. ej., la resistencia a la oxacilina en los estafilococos, que se cruza con todos los betalactámicos). En ciertos casos, puede afectar antibióticos de familias diferentes (p. ej., la resistencia por impermeabilidad a las ciclinas se cruza con la resistencia a cloranfenicol y a trimetoprim).

Resistencia asociada: es cuando afecta a varios antibióticos de familias diferentes. En general, se debe a la asociación de varios mecanismos de resistencia (p. ej., la resistencia de los estafilococos a la oxacilina que va frecuentemente asociada a quinolonas, aminoglucósidos, macrólidos y ciclinas).

Los cortos tiempos de generación y las grandes poblaciones de procariotes, en las cuales continuamente están surgiendo variantes por mutaciones o recombinaciones de DNA, además del paso de información genética de forma horizontal o vertical, ya sea de DNA homólogo o no homólogo, son los principales factores de la aparición de gran diversidad de resistencias que se han ido generando con el paso de los años. El desarrollo de resistencias bacterianas es una de las evoluciones biológicas mejor documentadas en la actualidad.

El mecanismo genético de adquisición de una resistencia puede ser:

Modificación gradual de la expresión de genes preexistentes: se trata de genes existentes para otros propósitos en circunstancias normales y que al encontrarse sometidos a una presión por antibióticos modifican su actividad; p. ej., en *E. coli*, la cicloserina entra aprovechando el sistema de transporte de la valina o la glicocola. Algunos mutantes incapaces de transportar estos aminoácidos son resistentes a la cicloserina.

Mutación: se dice que las mutaciones génicas son espontáneas cuando ocurren sin intervención de procedimientos mutagénicos experimentales. Las mutaciones bacterianas espontáneas son aleatorias y afectan un gen cualquiera con frecuencias dentro del rango de 10^{-5} a 10^{-10} por célula y división.

Plásmidos: se han llegado a identificar más de siete genes de resistencia por plásmido; relacionados con éstos están los transposones (secuencias móviles de DNA); integrones (sistemas naturales de reproducción y expresión, que integran segmentos abiertos de lectura y los convierten en genes funcionales); bacteriófagos (que realizan la transducción); DNA desnudo de plásmidos, que puede ser captado por una bacteria sensible (transformación); episomas (con capacidad de integrarse reversiblemente en el cromosoma bacteriano, por lo que se replican junto con el cromosoma, bajo el control de éste).

Recombinación o epistaxis de genes específicos para resistencias: tanto endógenos como exógenos.

Combinación de genes mutantes.

Expresión de un locus de contingencia bacteriana.

Lo que logran las bacterias con los mecanismos antes expuestos es:

- Producción bacteriana de enzimas que inactivan el antibiótico, p. ej., penicilinasa de los estafilococos, betalactamasa de amplio espectro de las enterobacterias.
- Alteraciones del sitio blanco del antibiótico, o ausencia de producción/sobreproducción del sitio blanco; p. ej., modificación de las proteínas de enlace a penicilina (PBP) de los estafilococos resistentes a la oxacilina (llamados estafilococos "Meti-R"). Neumococos resistentes a penicilina.
- Cambios en la permeabilidad de la pared bacteriana por modificación o por disminución cuantitativa de las porinas, p. ej., *Pseudomonas aeruginosa* resistente a imipenem.
- Decremento de la acumulación del antibiótico dentro de la bacteria (tetraciclinas, betalactámicos, cloranfenicol, quinolonas, aminoglucósidos), lo cual está representado principalmente por las bombas de eflujo; estos mecanismos activos especializados expulsan los antimicrobianos que logran penetrar en la bacteria, manteniendo así concentraciones bajas de éstos dentro de las bacterias.
- Disminución de alguno de los pases necesarios para que actúe el antibiótico (trimetoprim, sulfonamidas).

Hace ya más de dos decenios que no se genera un grupo antibacteriano nuevo. En la industria farmacéutica se estima que para producir un antibacteriano novedoso y potente se requiere, además de suerte, una inversión cercana a los 100 millones de dólares y un periodo de investigación de cinco a 10 años. Esto evidentemente es una empresa de alto riesgo financiero. De tal suerte, es poco probable que en el corto o mediano plazos se genere un grupo de antibacterianos que iguale o supere la potencia de algunos de los ya existentes.

En vista del número creciente de casos de resistencia de los microorganismos a los diversos antibióticos, se ha vuelto cada vez más difícil el control de las enfermedades infecciosas. En ese sentido, la industria farmacéutica ha realizado esfuerzos importantes por desarrollar nuevas estrategias en el combate de las enfermedades, sobre todo por la incesante aparición de nuevos mecanismos de resistencia que permiten a las bacterias escapar a la acción de los antibióticos, ya que las especies bacterianas mutan de modo natural, se reproducen de manera acelerada y poseen una escasa cantidad de DNA que puede moldearse de manera rápida y eficiente a nuevas circunstancias. De ahí que a medida que se introducen antibióticos nuevos y más eficaces, se ha generado la idea de que indefinidamente aparecerán otros más; en consecuencia, no existe preocupación por prevenir la dispersión de los microorganismos resistentes. Sin embargo, la última familia de antimicrobianos realmente útil en veterinaria tiene ya más de dos decenios de haber sido introducida al mercado: las fluoroquinolonas, en particular la enrofloxacina. Por ello, es pertinente comentar que no está clínicamente garantizada la creación de nuevas generaciones de antibióticos. Más aún, dada la presión comercial por contar con nuevas opciones, la industria farmacéutica se está alejando de las vías clásicas del desarrollo de estos nuevos antibióticos. Así, el conocimiento más detallado de los agentes infecciosos y, sobre todo, de sus mecanismos de resistencia a los antibióticos, se considera una fase vital para el desarrollo de los nuevos productos farmacéuticos. Por ejemplo, muchos investigadores se encuentran estudiando la permeabilidad de la pared celular, ya que se sabe que las bacterias han modificado los canales de transporte en respuesta a los antibióticos, lo cual afecta la manera en que un antibiótico atraviesa la membrana. Es así que *Pseudomonas sp.*, bacterias gramnegativas que causan muchas de las infecciones hospitalarias graves, son difíciles de controlar, por lo que se ha seguido la técnica de introducir un betalactámico en la bacteria, no sólo a través de las porinas de la membrana celular, sino también mediante un sistema de transporte de hierro. El antibiótico originaría quelación de los átomos de Fe, por lo que la molécula sería reconocida como Fe y transportada e introducida en la bacteria mediante el sistema de transporte férrico. El antibiótico se torna así mucho más activo contra las seudomonas. En los cuadros 9-4 y 9-5 se presentan algunos de los mecanismos por los cuales las bacterias adquieren resistencia a los fármacos.

Indicaciones terapéuticas

Es necesario hacer énfasis en que uno de los factores más importantes en la eficacia terapéutica de los antimicrobianos es el estado funcional, tanto humoral como celular, de los mecanismos de defensa del huésped. Las alteraciones en tipo, cantidad y calidad de las inmunoglobulinas, así como la ausencia de una fagocitosis intensa, pueden resultar en una falla terapéutica, no obstante que se utilicen la dosis y el medicamento correctos, como ocurre en la leucemia y diversos tipos de cáncer. En resumen, las indicaciones terapéuticas incluyen las siguientes:

1. Establecer un diagnóstico adecuado y, por los graves problemas de resistencia que actualmente se presentan, llevar a cabo un diagnóstico bacteriológico siempre que sea posible, para determinar la sensibilidad bacteriana a los antibióticos. Si no se puede realizar esto antes del tratamiento, se realiza después para llevar un registro histórico.
2. En infecciones agudas de origen desconocido, se dispone de tratamientos de urgencia con antibióticos de

Cuadro 9-4. Mecanismos de resistencia encontrados en bacterias con homólogos bioquímicos en microorganismos antibióticos (en tierra)

Antibiótico	Mecanismos de resistencia
Penicilinas, cefalosporinas	Betalactamasas, proteínas fijadoras de penicilina
Aminoglucósidos	Acetiltransferasas Fosfotransferasas Nucleotidiltransferasas
Cloranfenicol	Acetiltransferasas
Tetraciclinas	Sistema de eflujo Protección ribosómica
Macrólidos	Metilación ribosómica de RNA
Estreptograminas	Estearasas
Lincosaminas	Fosfotransferasas Acetiltransferasas
Glucopéptidos	VanA-ligasa

amplio espectro (cefotaxima, ceftriaxona, ceftiofur, enrofloxacina, gentamicina sola o con betalactámicos, etc.), hasta que se confirme o establezca el diagnóstico.

3. Los estados septicémicos son urgencias médicas que se deben tratar por vía IV, ya que los antibióticos actúan rápidamente en el torrente circulatorio.
4. Es difícil o imposible que los antibióticos lleguen a abscesos fibrosos, que deben desbridarse siempre que se pueda, o bien se suman al tratamiento con antibióticos aquellas sustancias que favorezcan la difusión y disminuyan la inflamación, como los corticoides y algunas enzimas fibrinolíticas. Siempre se debe retirar el material orgánico antes de tratar una enfermedad con antibacterianos. Por ejemplo, si se aplica un tubo de antibacterianos por vía intramamaria, se procura ordeñar antes ese cuarto. La leche reduce 50-100% la eficacia de muchos antibacterianos. En caso de endometritis purulenta en una yegua, primero se debe realizar un lavado con abundante solución salina para retirar el pus y luego se podrá usar gentamicina. Las macromoléculas del pus inactivan a la gentamicina, y la práctica de aplicar ésta sin la maniobra descrita no tiene sentido.
5. Se ha comprobado que los antibióticos pueden también incrementar la tasa de crecimiento de cerdos y aves, sobre todo cuando se administran en pequeñas cantidades en el alimento durante la vida comercial del animal. Se supone que los antibióticos tienen este efecto que favorece el crecimiento debido a que:
   - Inhiben bacterias entéricas de baja toxicidad
   - Sirven de nutrimentos accesorios a las células
   - Incrementan la actividad enzimática para el metabolismo celular antibacteriano
   - Reducen la agresión de bacterias al epitelio, adelgazándolo y haciéndolo más eficiente para absorber medicamentos. La Comunidad Europea ha prohibido el uso de antibacterianos en el alimento con fines de promoción del crecimiento, basándose en el aumento de las resistencias bacterianas y del posible impacto en la salud animal y la salud pública. En América aún no se llega a este punto
6. Es importante que el veterinario sepa que los fármacos pueden causar reacciones por sensibilización, con eccema, broncospasmo, abatimiento de las defensas del organismo, e incluso choque anafiláctico. Algunos deprimen la hematopoyesis o causan convulsiones (tiamulina inyectable en becerros).
7. Por la eliminación de microorganismos sensibles y la multiplicación de los resistentes o no sensibles a los antibióticos, pueden aparecer *superinfecciones*. En el caso de las tetraciclinas, se suprime la flora normal del aparato digestivo (boca, intestino, colon). Esto sucede tanto por VO como por el ciclo enterohepático posterior a su aplicación parenteral, sobre todo en caballos. También se puede suprimir la flora normal de las vías genitourinarias, necesaria para mantener el estado de simbiosis en que los agentes infecciosos viven con otras bacterias y hongos.

Combinación de antibióticos

Un antibiótico se puede administrar junto con otro para varios fines:

Cuadro 9-5. Principales mecanismos de resistencia bacteriana contra los diversos antibióticos

Clase de antibióticos	Blanco celular	Modificación de			Blanco	Sobre-producción
		Permeabilidad de la célula bacteriana		Inactivación del antibiótico		
		Disminución del influjo	Aumento del reflujo			
Betalactámicos	Proteínas fijadoras de penicilinas	+	−	+	+	−
Aminoglucósidos	Subunidad 30S ribosómica	+	−	+	+	−
Sulfonamidas Trimetoprim	Sintetasa de dihidropteroato Reductasa de dihidrofolato	+ +	− −	− −	+ +	+ +
Macrólidos y lincosamidas	Subunidad 50S ribosómica	+	+	+	+	−
Estreptograminas	Subunidad 50S ribosómica	+	+	+	+	−
Tetraciclinas	Subunidad 30S ribosómica	−	+	+	+	−
Cloranfenicol	Subunidad 50S ribosómica	+	−	+	−	−
Quinolonas Fluoroquinolonas	Girasa de DNA Topoisomerasa IV	+	+	−	+	−
Glucopéptidos	Precursor de peptidoglucano	−	−	−	+	−

- Aumentar la acción quimioterapéutica
- Incrementar el espectro antibacteriano
- Disminuir la resistencia bacteriana
- Reducir los efectos secundarios

Algunas combinaciones de uso difundido son:

a) Penicilina y estreptomicina, ambas de espectro reducido. Cuando se vinculan experimentan sinergia contra *Streptococcus sp.*
b) Tetraciclinas y sulfonamidas de amplio espectro. Son bacteriostáticos, y cuando se asocian entre sí pueden tener efectos aditivos.

En general, se dice que no se deben combinar bacteriostáticos con bactericidas, pero hay muchas excepciones. Sin embargo, siempre que se pueda es preferible utilizar un solo antibiótico, que sea el más eficaz para el problema por tratar. En caso de infecciones mixtas, se determina bacteriológicamente la conveniencia de una asociación dada. A continuación se exponen los principales parámetros por considerar para la combinación terapéutica de los medicamentos.

Parámetros para la combinación terapéutica de fármacos

Durante el último decenio, se ha hecho evidente la tendencia a la administración múltiple de medicamentos (polifarmacia); sin embargo, cuando se administran de manera conjunta, sus efectos pueden ser imprevisibles. Las interacciones farmacológicas son de gran importancia para los clínicos, y por ello el médico veterinario debe estar consciente de que muchos de los medicamentos prescritos pueden interactuar con otros y así ocasionar efectos adversos en el paciente. Sin embargo, la interacción farmacológica se puede definir como el efecto que un fármaco produce sobre otro (cuadro 9-6).

Muchas de las interacciones pueden generar un beneficio (sinergismos, cuadro 9-7), pero también pueden ser desfavorables, ya que el uso de combinaciones quizá aumente de manera simultánea las reacciones

Cuadro 9-6. Interacciones más comunes de algunos antimicrobianos

AMINOGLUCÓSIDOS

Combinados con	Efecto	Mecanismo
Ácido acetilsalicílico	Aumento de los efectos ototóxicos de los grupos amino	Suma de efectos, sobre todo cuando hay insuficiencia renal
Amobarbital (y otros barbitúricos)	Aumento del bloqueo neuromuscular	Suma de acciones farmacológicas
Anestésicos	Parálisis respiratoria (reversible con administración de calcio)	Bloqueo a nivel de la placa neuromuscular
Anfotericina B	Aumento de efectos nefrotóxicos y discrasias sanguíneas	Suma de efectos, aumento de la toxicidad
Anticolinesterásicos	Disminución del posible efecto miorrelajante de los aminoglucósidos	Efecto antagónico en placa neuromuscular
Bumetanida	Aumento de la ototoxicosis	Suma de acciones tóxicas
Calcio	Decremento de la posible acción miorrelajante de los aminoglucósidos	Efectos antagónicos en placa neuromuscular
Carbenicilina	Incompatible *in vitro*, pero sinérgico *in vivo* con la gentamicina. Existe controversia en esto último	No establecido
Cefalosporinas	Nefrotoxicidad disminuida. Se informa también de lo contrario; nefrotoxicidad	Protección de efectos nefrotóxicos de las cefalosporinas para aminoglucósidos
Cianocobalamina (vitamina B_{12})	Disminución del efecto vitamínico	La neomicina reduce la absorción intestinal de la vitamina
Clindamicina	Aumento de los efectos nefrotóxicos	Suma de efectos nefrotóxicos
Colistina (y otros antibióticos polipéptidos)	Incremento del riesgo de bloqueo neuromuscular y nefrotoxicidad	Suma de acciones sobre la placa neuromuscular y el riñón
Digoxina (y otros digitálicos)	Disminución del efecto digitálico	Bloqueo de la absorción gastrointestinal del digitálico
Diuréticos tiazídicos	Aumento de los efectos ototóxicos	Bloqueo de la eliminación renal de los aminoglucósidos
Furosemida y ácido etacrínico	Incremento de la ototoxidad con la gentamicina	Suma de efectos farmacodinámicos
Magnesio, sulfato de	Aumento del bloqueo neuromuscular	Suma de acciones farmacológicas
Metoxifluorano	Puede tener efectos nefrotóxicos sinérgicos o aditivos	No establecido, pero ambos son nefrotóxicos de manera independiente
Metronidazol	Con gentamicina, sinergismo contra *Bacteroides fragilis*	Suma de efectos farmacodinámicos
Otro(s) aminoglucósido(s)	Incremento de la posibilidad de lesión del VIII par	Suma de efectos ototóxicos
Penicilina V (únicamente)	Disminución del efecto antibacteriano de las penicilinas de uso oral	Disminución de la absorción por vía oral debido a la inducción de malabsorción
Succinilcolina	Aumento del riesgo de bloqueo neuromuscular	Suma de efectos farmacológicos
D-Tubocurarina (y otros miorrelajantes)	Incremento del bloqueo neuromuscular y de la acción relajante	Suma de acciones farmacológicas, bloqueo de la placa neuromuscular

RIFAMPICINA

Combinada con	Efecto	Mecanismo
Ácido *p*-aminosalicílico	Disminución del efecto antimicrobiano	Decremento de la absorción intestinal de rifampicina, debido a la absorción por la bentonita, excipiente habitual del PAS

(Continúa)

Cuadro 9-6. Interacciones más comunes de algunos antimicrobianos *(Continuación)*

Digitoxina (y otros anticoagulantes orales)	Decremento de la acción digitálica	Inducción de las enzimas microsómicas hepáticas
Fenobarbital (y otros barbitúricos)	Reducción del efecto hipnótico y del de la rifampicina	Inducción de las enzimas microsómicas hepáticas
Isoniazida	Toxicosis hepática. Disminución del efecto antimicrobiano	Inducción de las enzimas microsómicas hepáticas. No establecido
Metadona	Síntomas de supresión de metadona	Inducción de las enzimas microsómicas hepáticas
Prednisona (y otros corticosteroides)	Decremento de la acción del esteroide	Inducción de las enzimas microsómicas hepáticas. Aumenta la eliminación del esteroide
CEFALOSPORINAS (cefalexina, cefaloridina, cefalotina, cefazolina)		
Combinadas con	**Efecto**	**Mecanismo**
Aminoglucósidos	Nefrotoxicidad	Suma de efectos nefrotóxicos, en especial con cefaloridina y cefalotina[1]
Colistina	Aumento de la nefrotoxicidad	Suma de efectos nefrotóxicos
Etacrínico, ácido	Nefrotoxicidad	Suma de efectos nefrotóxicos
Furosemida	Aumento de la nefrotoxicidad	Suma de efectos nefrotóxicos
Polimixina	Nefrotoxicidad	Suma de efectos nefrotóxicos
CLORANFENICOL, FLORFENICOL Y TIANFENICOL		
Combinados con	**Efecto**	**Mecanismo**
Alcalinizantes	Aumento del efecto antibacteriano en orina	Acción más intensa del cloranfenicol[2] en pH alcalino
Barbitúricos	Aumento del efecto barbitúrico (hipnótico-sedante). Disminución de la acción antibacteriana	Inhibición del sistema enzimático microsómico del hígado
Cianocobalamina (vitamina B_{12})	Disminución de la respuesta al tratamiento vitamínico. La vitamina previene la neuritis óptica inducida por el cloranfenicol	No establecido
Clorpropamida	Aumenta su vida media	Bloqueo del sistema enzimático microsómico
Codeína	Incremento de los efectos depresores de la codeína	Inhibición del sistema enzimático del hígado
Difenilhidantoína	Aumento de las acciones tóxicas del anticonvulsivo	Inhibición del sistema enzimático del hígado, aumento de las concentraciones séricas del anticonvulsivo
Fólico, ácido (vitamina B_c)	Disminución de la acción del ácido fólico	No establecido
Hierro	Reducción del aprovechamiento del hierro	No establecido
Penicilina (y otros betalactámicos)	Disminución del efecto antibacteriano	Antagonismo farmacodinámico
Riboflavina (vitamina B_2)	Decremento de la depresión medular y de la neuritis óptica inducidas por el cloranfenicol. Disminución de la respuesta al tratamiento vitamínico	No establecido
ERITROMICINA		
Combinada con	**Efecto**	**Mecanismo**
Alcalinizantes urinarios	Aumento del efecto antimicrobiano en vías urinarias	El pH alcalino favorece la acción de la eritromicina
Aminofilina (y otras xantinas)	Incremento de la acción de aminofilina y teofilina	Inhibición del metabolismo de la xantina

(Continúa)

Cuadro 9-6. Interacciones más comunes de algunos antimicrobianos *(Continuación)*

Cefalexina (y otras cefalosporinas)	Disminución del efecto antimicrobiano	Antagonismo entre el efecto bacteriostático de la eritromicina y el efecto bactericida de la cefalosporina
Carbamacepina	Aumento peligroso de la carbamacepina	Posible desplazamiento de la proteína plasmática
Difenilhidantoína	Toxicosis por difenilhidantoína	No se conoce
Penicilina G y otras penicilinas	Disminución del efecto antimicrobiano	Antagonismo entre la acción bacteriostática de la eritromicina y el efecto bactericida de la penicilina
Teofilina	Incremento de la acción de la teofilina	Inhibición del metabolismo de la teofilina
Tetraciclinas	Disminución del efecto antimicrobiano	Antagonismo; los dos actúan sobre la unidad 50S ribosómica
Warfarina	Aumento considerable del efecto anticoagulante	No establecido
LINCOMICINA Y CLINDAMICINA		
Combinadas con	**Efecto**	**Mecanismo**
Antidiarreicos (atapulgita, caolín-pectina)	Disminución del efecto antimicrobiano	Inhibición de la absorción gastrointestinal de lincomicina
Atropina (y otros anticolinérgicos)	Aumento de diarrea, colitis intensa	No establecido. Parece facilitar la acción de *Clostridium difficile*
Ciclamatos	Disminución del efecto antimicrobiano	No establecido
Difenoxilato	Aumento de diarrea, colitis	No establecido
Eritromicina (y otros macrólidos)	Disminución del efecto antimicrobiano	Antagonismo tanto con lincomicina como con clindamicina
Gentamicina (y otros aminoglucósidos)	Aumento de la toxicosis renal (felindamicina)	Suma de efectos nefrotóxicos
D-Tubocurarina (y otros relajantes musculares)	Intensificación del bloqueo neuromuscular	No establecido
QUINOLONAS Y FLUOROQUINOLONAS		
Combinadas con	**Efecto**	**Mecanismo**
Alcalinizantes urinarios	Disminución del efecto antibacteriano	Aumento de la excreción del antiséptico
Analgésicos en general	Posible efecto convulsivo y desorientación	No establecido
Cloruro de amonio (y otros acidificantes urinarios)	Aumento de la excreción del antiséptico	
Cloranfenicol	Disminución del efecto antibacteriano	Antagonismo farmacodinámico
Hidróxido de aluminio (y otros antiácidos)	Reducción de la absorción intestinal del antiséptico	No establecido
Nitrofurantoína (y otros nitrofuranos)	Disminución del efecto antiséptico	No establecido
Probenecid	Decremento de la acción antiséptica	Disminución de la eliminación urinaria del antiséptico
Tetraciclinas	Disminución del efecto antibacteriano	Antagonismo farmacodinámico
Rifampicina	Aumento del efecto antibacteriano	Antagonismo farmacodinámico
Warfarina	Aumento peligroso del efecto anticoagulante	Desplazamiento de la warfarina de la unión a la proteína plasmática

(Continúa)

Cuadro 9-6. Interacciones más comunes de algunos antimicrobianos *(Continuación)*

PENICILINAS

Combinadas con	Efecto	Mecanismo
Aminoglucósidos	Generalmente sinergismo antibacteriano, en ocasiones incompatibles *in vitro* Aumentan la proporción de salicilato libre, y rara vez hay toxicosis	La penicilina actúa sobre la pared bacteriana y el aminoglucósido ejerce sus efectos sobre la membrana bacteriana, y no sólo sobre la unidad 30S ribosómica
Ampicilina-amoxicilina	Desplazamiento de las ligaduras proteínicas del plasma	Antagonismo farmacológico
Cloranfenicol	Disminución del efecto de la carbenicilina	Antagonismo farmacodinámico, porque uno es bacteriostático y el otro bactericida
Cloruro de amonio y acidificantes urinarios	Decremento del efecto antibacteriano	Inestabilidad en medio ácido
Eritromicina	Disminución de la acción antimicrobiana	Antagonismo farmacodinámico
Glucosa	Decremento del efecto antibacteriano	Ocurre en el tratamiento parenteral
Heparina	Antagonismo químico de la ampicilina	No establecido
Oxitetraciclinas y otras tetraciclinas	Disminución del efecto anticoagulante	Antagonismo farmacodinámico
Probenecid	Reducción del efecto antibacteriano	Bloqueo de la excreción renal por transporte activo
Sulfonamidas	Valores sanguíneos más prolongados	Mecanismos de excreción incompatibles
Tetraciclinas	Disminución del efecto antibacteriano de ambos	Acción en diversos sitios metabólicos de la bacteria

TETRACICLINAS

Combinadas con	Efecto	Mecanismo
Antiácidos	Disminuye el efecto de las tetraciclinas, debido a la formación de quelatos	Quelación
Bicarbonato de sodio	Se incrementa el pH; se reduce la biodisponibilidad de las tetraciclinas	Alteración de la biotransformación hepática del digitálico con aumento de su actividad
Digitálicos	Aumenta el efecto de la digital	Es bactericida y requiere de células en fase de crecimiento activo para ejercer su efecto
Penicilinas	Antagoniza la eficacia de las penicilinas en el tratamiento de meningitis neumocócica	No ocurre con las tetraciclinas que son bacteriostáticas

[1] Se ha informado la presencia de un efecto protector contra la nefrotoxicosis en animales con la combinación de cefalosporinas y aminoglucósidos, pero aún no se demuestra que sea así en perros y gatos.

[2] El succinato de cloranfenicol es químicamente incompatible con alcohol bencílico, eritromicina, hidrocortisona, hidroxicina, novobiocina, difenilhidantoína, polimixina B, proclorperacina, prometacina, sulfadiacina, tetraciclina, tripelenamina y vancomicina.

PAS = ácido paraaminosalicílico.

adversas y de sensibilización a varios medicamentos, y en muchos casos se favorece la apatía para llegar a un diagnóstico preciso. Por esa razón, el médico se enfrenta con frecuencia a dos problemas relacionados con la interacción entre medicamentos. Uno de ellos implica contar con la información más reciente acerca de las interacciones farmacológicas y químicas, y el otro estriba en saber, si cierta combinación tiene marcado potencial para una especie determinada y cómo obtener el máximo beneficio posible de ella, o bien cómo evitar sus efectos colaterales.

Algunos investigadores definen la acción potencial de fármacos como la posibilidad de que una sustancia altere la intensidad de los efectos farmacológicos de otra administrada al mismo tiempo; el resultado neto podría ser aumento o disminución de los efectos de una

Cuadro 9-7. Algunos sinergismos *in vivo*

Fármaco	Sinérgico con
Fluoroquinolonas	Betalactámicos y aminoglucósidos (*in vivo*)
Trimetoprim	Polixinas (contra *Salmonella* sp.)
Penicilina	Tienamicina, ácido clavulánico
Carbenicilina	Gentamicina (*in vivo*)
Sulfonamidas	Trimetoprim, dimetoprim, ormetoprim, tetraciclina, novobiocina, neomicina
Espectinomicina	Subsalicilato de bismuto

o ambas, y a la vez constituirse en un efecto deseado, no deseado o inesperado.

Las principales situaciones en que se considera la combinación de medicamentos son:

1. *Pacientes en que se sospechan infecciones de causa desconocida* y se supone cuáles son los microorganismos patógenos más viables, aunque siempre es deseable colectar una muestra para el laboratorio, con la finalidad de obtener un diagnóstico causal. Por ejemplo, en una septicemia se utiliza un antiestafilocócico como la meticilina más un fármaco contra gramnegativos como la gentamicina, hasta el momento de obtener el resultado del laboratorio; si aún es necesario tratar, se cambia la terapéutica, dependiendo de ese resultado.
2. *En infecciones mixtas* cada medicamento actuará sobre una flora microbiana compleja. Por ejemplo, en infecciones de la piel o perforación de un asa intestinal (microorganismos gramnegativos aerobios y anaerobios), se puede usar metronidazol, cefotaxima y penicilina conjuntamente.
3. *Cuando hay rápida proliferación de bacterias resistentes a un fármaco*, lo cual disminuye las probabilidades de curación.
4. *Para reforzar la actividad antibacteriana de un segundo medicamento contra un microorganismo específico (sinergismo)*, aunque estas combinaciones deben evaluarse mediante pruebas de laboratorio para adecuarlas. Por ejemplo, en cuadros de endocarditis bacteriana, tal vez sea adecuado administrar penicilina + aminoglucósidos, o bien, se ha recomendado eritromicina + rifampicina para las infecciones por *Rhodococcus equi* en caballos.
5. *Con objeto de reducir la frecuencia o intensidad de las reacciones adversas.* Si los medicamentos se utilizan de manera simultánea, cada uno se puede emplear a la mitad de la dosis; p. ej., una cepa de seudomonas se inhibe con 5 µg/ml de polimixina o con 30 µg/ml de cloranfenicol, o bien combinando 2 µg/ml de polimixina con 15 µg/ml de cloranfenicol.
6. *En el tratamiento de la toxicosis producida por algunas sustancias*; p. ej., se pueden emplear agentes bloqueadores específicos como la naloxona para tratar sobredosis por opiáceos.
7. *Para alterar los patrones farmacocinéticos de otra sustancia*; por ejemplo, el probenecid inhibe la secreción de cefotaxima en el túbulo proximal del riñón en cerdos.
8. *Para favorecer la penetración de un segundo medicamento a través de la envoltura celular bacteriana, o para favorecer la penetración tisular.* Por ejemplo, se sabe que hay mejor difusión pulmonar de furaltadona y enrofloxacina en presencia de bromhexina o ambroxol (mucolíticos).

Con frecuencia, la acción conjunta de los medicamentos se evalúa por medio de una gráfica de actividad farmacológica en un isobolograma con diferentes dosis de cada medicamento por separado y en combinación sobre una población microbiana determinada; es posible establecer si tal combinación es aditiva, sinérgica o antagónica.

Por desgracia, también son muchas las interacciones adversas, ya que la adición de un segundo medicamento puede dar por resultado:

- Interacción de una sustancia con otra, con lo que se retarda la absorción al competir por los sitios de unión en la proteínas plasmáticas y se genera un trastorno del metabolismo o de la excreción.
- Decremento de la eficacia antibacteriana (antagonismo), que se manifiesta por una descenso de la actividad inhibitoria o de la tasa bactericida inicial.

Los medicamentos que causan interferencia en la síntesis proteínica, como las tetraciclinas, antagonizan a los agentes bactericidas como las penicilinas, ya que inhiben la síntesis del mucopéptido de la pared celular. Esto ocurre porque al bloquearse la síntesis proteínica no ocurre la síntesis de dicho mucopéptido.

Una de las recomendaciones más frecuentes para evitar la interferencia es corregir la dosis, el tiempo o la vía de administración, por lo que el antagonismo es limitado por las relaciones tiempo-dosis *in vitro* e *in vivo*.

En la actualidad existen muy diversos ejemplos de antagonismos clínicos bien fundamentados. Así, se informa que la combinación de penicilina y clortetraciclina resolvió menos casos de estreptococosis en cerdos que la misma dosis de penicilina sola. Igual sucedió al administrar florfenicol y ampicilina contra *E. coli* en pollos, en comparación con esos fármacos solos. Este tipo de antagonismo se ha demostrado también con penicilina y tetraciclina, así como para eritromicina y penicilina.

En una combinación dada de dos fármacos, para hablar de un supuesto sinergismo se tendría que especificar de cuál o cuáles microorganismos se trata. Por ello es necesario seleccionar una combinación deseable con base en determinada cepa y determinado método de laboratorio. Las combinaciones son recomendables en:

1. Pacientes que sufren inmunosupresión, especialmente en los que reciben tratamiento antineoplásico, por la sensibilidad a infecciones.
2. Casos de infecciones anaerobias por combinaciones de bacterias gramnegativas aerobias y anaerobias.

Es necesario que el médico tenga un conocimiento completo de la farmacología para reconocer los efectos benéficos y prevenir las posibles interacciones adversas de todas las combinaciones a las que se enfrenta.

Problemas del uso de antimicrobianos

Con fines descriptivos, se señalan a continuación los enfoques que encierra el término "problema":

1. El del médico
2. El del paciente
3. El del investigador

Todos ellos están ligados al factor común de dicho problema: la resistencia bacteriana.

Punto de vista del médico

Es evidente que para el médico, el uso indiscriminado de antibióticos hace de su práctica quimioterapéutica un reto difícil, en virtud de la obvia resistencia de las infecciones que tiene que tratar. Es impresionante comparar el número de antibióticos y sus combinaciones que debe usar un médico en México, con respecto a las opciones que se le presentan a los médicos en países con estricto control de la venta de antibióticos. Como parámetro de esta diferencia, basta comprobar el número de genéricos y opciones antibióticas usadas en Latinoamérica, con lo correspondiente en países como Estados Unidos y Canadá. El problema de la resistencia bacteriana, además de causar situaciones letales y por tanto controversias éticas y fuertes pérdidas económicas, hace que la práctica médica veterinaria sea un reto para la pericia médica, además de un desafío económico, en función del uso de antibiogramas, antibióticos costosos de reciente introducción al mercado, fallas iniciales en el tratamiento, etcétera.

Además de los problemas de resistencia, el clínico enfrenta la disyuntiva ética de producción o decomiso. Por ejemplo, a pesar de conocerse los peligros para la salud que constituyen los residuos de antibióticos en los productos alimenticios, tienen que evaluarse los pros y contras de la interrupción del ordeño de una vaca lechera durante siete días como consecuencia de la inyección de eritromicina, en especial si se toman en cuenta los índices *per capita* de consumo de proteína de origen animal en países en vías de desarrollo y los daños que representa ese bajo consumo para el desarrollo físico y mental de las poblaciones marginadas. Los aspectos morales y éticos de esta disyuntiva a la fecha son resueltos conforme al criterio individual del veterinario, aunque sería prudente decidir cuál criterio se debe adoptar ante esta situación. Así, en México existe una enorme variación de criterios respecto a los días de retiro de ordeño, de rastro o colecta de huevo luego de administrar un mismo principio activo.

Punto de vista del cliente

En cuanto al paciente humano, sería utópico pretender que las medidas de control para la venta de antibióticos que se siguen en otros países se siguieran en México. El ingreso *per capita* de la población no siempre permite cubrir los honorarios de un médico privado. A esto se añaden las faltas en el trabajo o descuentos salariales por acudir al médico ese día y, por añadidura, la compra de un antibiótico u otro medicamento y la falta de acceso a servicios de salud pública.

No obstante, es necesaria una estrategia para el control del uso de antibióticos. Dicha estrategia debe contemplar el problema señalado y evaluar también la utilidad de los múltiples preparados de antibióticos que el médico tiene a su disposición. Es necesario, por tanto, que previa depuración de los fármacos disponibles, se elabore un diseño de venta y consumo de antibióticos, que desafortunadamente conlleva cambios de gran importancia a nivel de los servicios médicos nacionales.

En lo que respecta al área veterinaria, el problema de la resistencia bacteriana y la proliferación de antibióticos constituye una competencia entre costos, ingenio humano y suerte, para desgracia de muchos animales de todas las especies; esta competencia se resuelve en términos económicos, y cuando la primera elección falla, se recurre al empleo de antibióticos de reciente ingreso al mercado, limitando cada día más las reservas de nuevas opciones. Adicionalmente, en toda Latinoamérica abundan los ejemplos de antimicrobianos con dudoso control de calidad, carentes de bioequivalencia con el producto original (no logran los mismos perfiles séricos) y por tanto, de dudosa eficacia clínica.

Punto de vista del investigador

El mal uso de los antibióticos, la resistencia bacteriana y la introducción de nuevos compuestos han llevado a los investigadores a acelerar el proceso de adecuación de la quimioterapia a la siempre creciente resistencia bacteriana. Ya no es sorprendente el trabajo de investigadores como Waksman, que aisló la estreptomicina de 10 000 cultivos o la suerte de Brotzu, para encontrar una cepa de *Cephalosporium* en zonas cercanas al desagüe de una ciudad en la provincia de Cerdeña. Existe una carrera entre el desarrollo de nuevas opciones antibióticas y la aparición de cepas bacterianas resistentes; y aunque desde el punto de vista académico resulta apasionante ser espectador de esta competencia, la realidad, en términos de salud, puede llegar a ser catastrófica, tanto en el ámbito de la producción pecuaria como para la salud pública. Se libra en este momento una guerra silenciosa que cobra víctimas innumerables y causa grandes pérdidas económicas. La humanidad aguarda con esperanza la aparición de nuevos antibióticos, en tanto la presión ética de este quehacer recae sobre los investigadores, clínicos y farmacólogos.

10 Sulfonamidas

Este capítulo comprende:

Introducción

Las sulfonamidas fueron los primeros agentes quimioterapéuticos eficaces que se emplearon sistemáticamente en la prevención y cura de las infecciones bacterianas. Han sido muchos los investigadores dedicados a la búsqueda de compuestos químicos con efecto terapéutico específico. Paul Ehrlich aportó notables avances, ya que a él se deben los fundamentos de los actuales principios de la quimioterapia y el descubrimiento de los medicamentos antitripanosómicos y antisifilíticos.

Aunque Gelmo en 1908 obtuvo la sulfonamida por primera vez, pasó un cuarto de siglo antes de que se le utilizara contra infecciones bacterianas. En 1913, Eisemberg demostró que los compuestos azoicos ejercían efectos antibacterianos *in vitro*, pero no *in vivo*. En 1919, Heidelberger y Jacobs observaron que ciertos compuestos asulfamídicos poseedores de la estructura *p*-aminobencensulfonamida combinados con la hidrocupreína tenían efectos bactericidas *in vitro*. En 1935, en Alemania, Gerhard Domagk, de la I. G. Farbenindustrie, descubrió el prontosil, compuesto diazótico poco soluble en agua, pero de extraordinaria eficacia en la protección de ratones contra varias cepas letales de *Streptococcus haemolyticus*. Domagk recibió el premio Nobel de medicina en 1938 por estas investigaciones. Los químicos del Instituto Pasteur demostraron que el complejo *p*-aminobencensulfonamida (sulfanilamida) era la parte antibacteriana del prontosil. Los ensayos clínicos efectuados con la sulfanilamida revelaron las virtudes y limitaciones de esta sustancia en su empleo contra las enfermedades infecciosas. Los químicos sintetizaron muchos derivados de la sulfanilamida que podían tener acción antibacteriana más amplia o diferente. Se sintetizaron y estudiaron más de 5 400 sustancias relacionadas, de las cuales más de 120 han tenido importancia terapéutica. Las modernas preparaciones de sulfonamidas, mejoradas con diaminopirimidinas como ormetoprim, aditoprim, etc., han destacado por su potencia, espectro e inocuidad.

Características fisicoquímicas

La mayoría de las sulfonamidas útiles en quimioterapia se pueden considerar derivados de la sulfanilamida (estructuralmente similar al PABA). Las sustituciones en el grupo amida han dado origen a algunas sulfonamidas con mayores potencia, espectro antibacteriano e índice terapéutico más amplios. El núcleo *p*-aminobencensulfonamida es el núcleo básico de todas las sulfonamidas (fig. 10-1).

Todas las sulfonamidas son compuestos blancos cristalinos, que se comportan como ácidos orgánicos débiles y forman sales con las bases fuertes; es decir, son compuestos anfóteros, excepto la sulfaguanidina. La solubilidad varía con el disolvente y se incrementa conforme aumenta el pH; es decir, son más solubles en medios alcalinos que en medios ácidos o neutros. Son poco solubles en agua y algo más solubles en suero; las excepciones son sulfacetamida y sulfacloropiridazina sódica, las cuales son muy solubles en cualquier medio. Tienden a cristalizarse en la orina, especialmente en animales sobredosificados o deshidratados. Las sulfonamidas unidas a radicales Na^+ son muy solubles, y varias de ellas pueden adquirirse en forma de sal sódica, en cuyo caso el ion Na^+ sustituye a un ion hidrógeno en la posición N1. Estas sales se utilizan para aplicación vía IV, aunque en el caso de la sulfacloropiridazina sódica puede administrarse por VO. En la terapéutica veterinaria, se emplean comúnmente las sales sódicas de diferentes sulfonamidas.

Las combinaciones de sulfonamidas permiten mayor solubilidad total, disminuyendo así las posibilidades de daño renal por la ley de la solubilidad independiente; es decir, en una mezcla de sulfonamidas, cada una de ellas tiene sus propios índices de solubilidad y de saturación. Un ejemplo es el preparado trisulfapirimidina, en el cual la actividad antibacteriana de las sulfonamidas combinadas es aditiva, aunque los componentes se comportan de manera independiente en relación con su solubilidad. Sin embargo, las nuevas sulfonamidas son tan solubles que no requieren de mezcla alguna. En términos generales, tienen pH de 10.5-12.5 a excepción de la sulfacetamida, que es casi neutra.

Farmacodinámica

Se ha observado que las sulfonamidas poseen gran actividad y eficacia terapéutica en las primeras etapas de una infección bacteriana aguda, ya que en este periodo se reúnen las siguientes características:

- Presencia de bacterias con elevada tasa metabólica que incorporan rápidamente la sulfonamida al metabolismo celular. Las sulfonamidas carecen de actividad, o ésta es muy débil en el caso de bacterias en reposo. Suele existir un periodo de latencia antes de que se manifiesten los efectos del tratamiento con sulfonamidas, debido a que las bacterias utilizan los depósitos existentes de ácido fólico.

O O S NH_2 H_2N

Fig.10-1. Núcleo *p*-aminobencensulfonamida.

- El huésped aún tiene un sistema reticuloendotelial capaz de fagocitar a los agentes patógenos.
- El proceso inflamatorio aún no ha producido barreras en los tejidos que impidan la difusión de los fármacos.

Para obtener resultados óptimos, es mejor aumentar los días de tratamiento que elevar la dosis.

La sulfanilamida y el ácido paraaminobenzoico (PABA) poseen acciones altamente antagónicas y se postula la hipótesis de que la sulfanilamida interfiere en la utilización del PABA. También resalta que la mayor parte de las bacterias requieren factores de crecimiento que no pueden sintetizar, y que las sulfonamidas interfieren con esos diferentes factores de crecimiento o los sustituyen; a esto se atribuyen las diferencias de espectro antibacteriano de las sulfonamidas. La penetración de las sulfonamidas en las bacterias se ha demostrado por microscopia de fluorescencia, y también se sabe que dichos fármacos pueden inhibir la respiración aerobia y anaerobia de las bacterias (fig. 10-2).

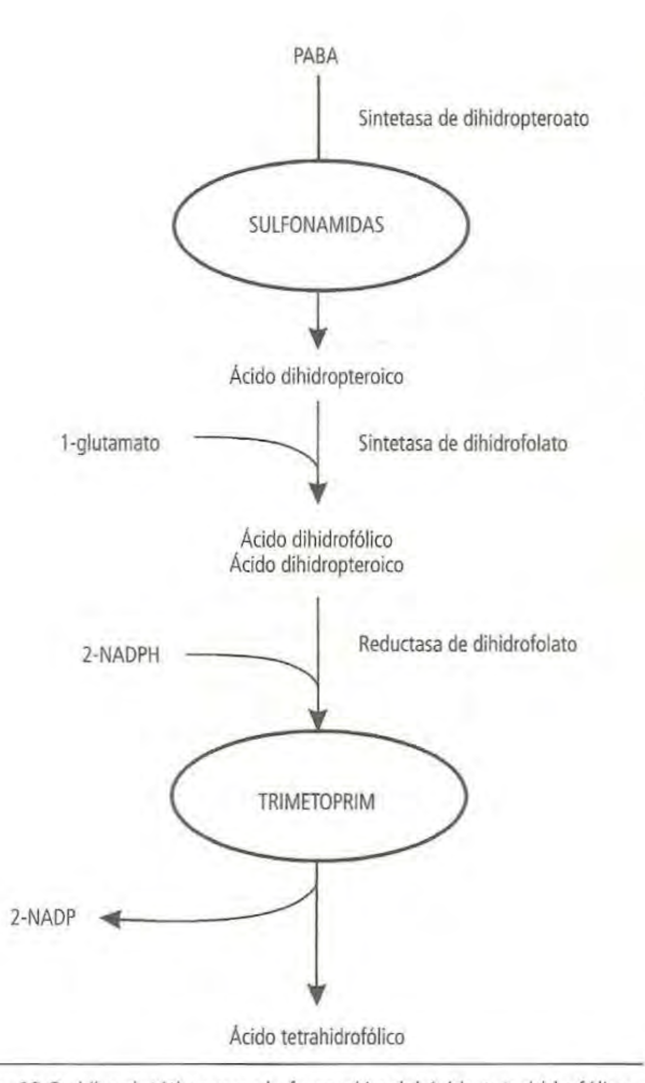


Fig. 10-2. Vías sintéticas para la formación del ácido tetrahidrofólico.

Al bloquear las sulfonamidas la utilización del PABA, se impide la acción de la enzima sintetasa de dihidropteroato, necesaria para la síntesis de dihidrofolato (o ácido fólico). Debido a la reducción en la síntesis de dihidrofolato, las concentraciones de la forma reducida activa, el tetrahidrofolato (ácido folínico), también disminuyen. El tetrahidrofolato es un componente esencial de las coenzimas responsables del metabolismo celular que participan en la síntesis de bases púricas, p. ej., para la conversión de desoxiuridina a timidina y para la biosíntesis de metionina, glicina y formilmetionil-RNA (fig. 10-3). Esto suprime la síntesis proteínica y la producción de ácidos nucleicos, y altera los procesos metabólicos celulares en general. En esta secuencia de eventos se puede identificar el efecto de los derivados de la 4-aminopirimidina (trimetoprim, ormetoprim, aditoprim). Estos compuestos bloquean la enzima tetrahidrofolasa, responsable de reducir el ácido dihidrofólico a su forma activa, el ácido tetrahidrofólico. El efecto secuencial en una misma vía metabólica, primero de la sulfonamida y luego del trimetoprim, por ejemplo, causa una potencialización que se ha estimado en 20 veces superior a la suma del efecto de ambos fármacos por separado. Para que se manifieste este efecto sinérgico, se deben mantener proporciones aproximadas de 16-20 partes o menos de sulfonamida y una parte o más de trimetoprim. Esto se busca en los preparados comerciales, que casi siempre contienen una proporción de 5:1 (sulfonamida:trimetoprim); sin embargo, no en todos los casos ni durante todo momento se logran las proporciones citadas en el animal, dado que el trimetoprim se elimina del organismo mucho más rápido que muchas sulfonamidas (fig. 10-4).

Espectro de actividad

Las sulfonamidas tienen actividad antimicrobiana variable contra microorganismos grampositivos y gramnegativos (fig. 10-5). Su efecto depende de la dosis; p. ej., una concentración moderada de sulfonamidas resulta bacteriostática, y en este caso son los mecanismos de defensa celular y humoral del huésped los que causan la erradicación final de la infección. Aunque una concentración alta puede resultar bactericida, esto generalmente no sucede en la clínica. En el caso de las combinaciones de sulfonamidas con trimetoprim puede haber bacteriólisis más a menudo. La proliferación bacteriana suele reanudarse cuando aumenta la concentración de PABA y la de las sulfonamidas disminuye. La eficacia de las sulfonamidas se puede reducir radicalmente cuando hay exceso de ácido fólico, timina, purina, metionina, plasma, sangre, albúmina, tejido necrótico y productos de degradación de proteínas endógenas, que pueden ofrecer sustratos alternos para las bacterias.

Entre los microorganismos que se consideran sensibles se encuentran *Streptococcus pyogenes, S. agalactiae,*

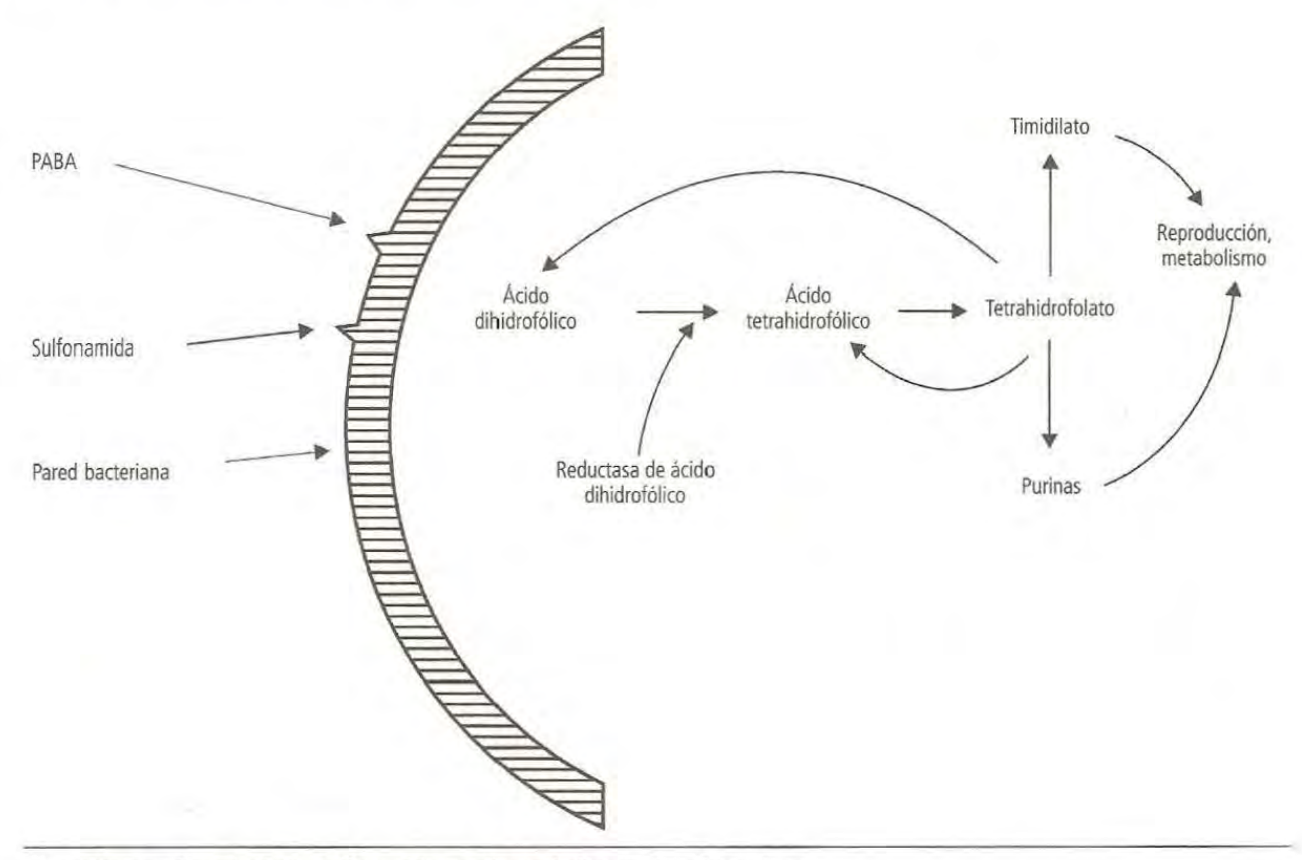


Fig. 10-3. Interferencia de las sulfonamidas en el metabolismo celular bacteriano.

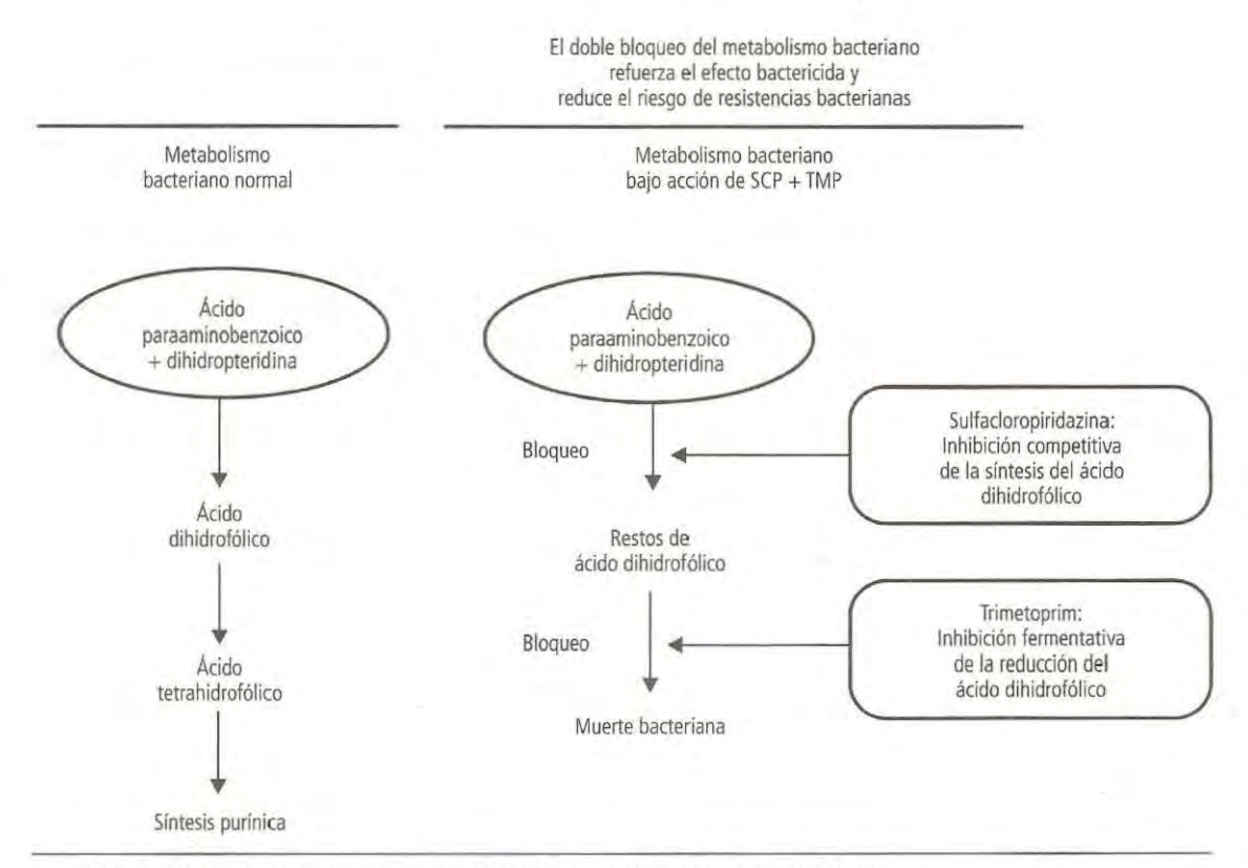


Fig. 10-4. Inhibición de la incorporación del dihidrofolato en el metabolismo bacteriano.

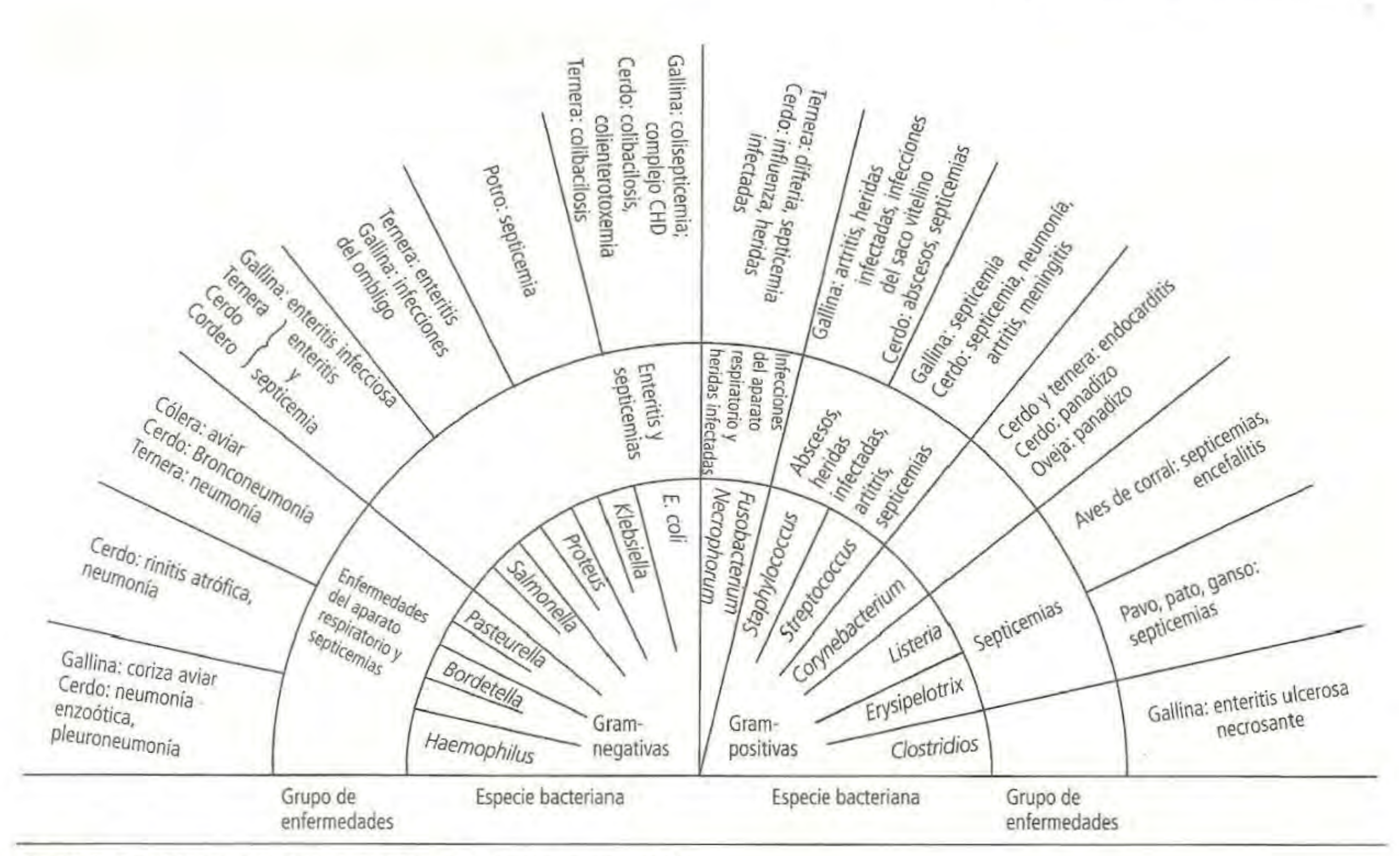


Fig. 10-5. Entidades patológicas contra las que actúan las sulfonamidas.

S. dysgalactiae, S. equi, Bacillus anthracis, Clostridium sp., Haemophilus influenzae, H. ducreyi, H. suis, Brucella sp., Vibrio cholerae, Yersinia pestis, Nocardia sp., Listeria monocytogenes, Escherichia coli, Staphylococcus sp., S. aureus., Actinobacterium sp., Pasteurella sp., P. haemolytica, P. multocida, Shigella sp., Klebsiella sp., Aerobacter sp., Proteus sp., Chlamydia sp., Criptosporidium sp., Actinomyces sp., A. bovis, Calymmatobacterium granulomatis, Eimeria sp., Isospora sp., Actinobacillus lignieresi, Coccidia sp., Corynebacterium pyogenes, Ehrlichia canis, Fusiformis necrophorus, Moraxella bovis, Salmonella sp.

Entre los de susceptibilidad moderada están:

- Aerobios grampositivos: estafilococos y estreptococos.
- Aerobios gramnegativos: *Enterobacter sp., Escherichia coli, Klebsiella sp., Proteus sp., Actinobacillus sp., Haemophilus sp., Pasteurella sp.* y *Pseudomonas sp.*
- Anaerobios: *Bacteroides sp., Fusobacterium sp.*

Los microorganismos considerados resistentes son: *Mycobacterium sp., Mycoplasma sp., Rickettsia sp., Pseudomonas aeuruginosa, Leptospira sp., Erysipelotrix rhusiopathiae* y las espiroquetas.

Resistencia a las sulfonamidas

Se ha desarrollado el fenómeno de la resistencia, dado que las sulfonamidas tienen más de 50 años de uso, y las bacterias han adquirido mecanismos que les permiten sobrevivir. Por lo general presentan mutaciones en los cromosomas que hacen que la sulfonamida no actúe eficazmente o tenga poca penetración, o bien que la propia bacteria experimente producción de enzimas dihidropteroato insensibles o hiperproducción de PABA. La resistencia mediada por plásmidos es muy común, y existe resistencia cruzada entre sulfonamidas.

Existe otra teoría, que explica que el fenómeno de resistencia se debe a que el microorganismo desarrolla la facultad de metabolizar sustancias que antes no usaba o que le eran tóxicas. Esta facultad de adaptación ha sido designada *adaptación enzimática.* Se desconoce la rapidez con que se desarrolla la resistencia, pero se cree que ocurre después de la producción de una o dos generaciones bacterianas. La resistencia de una bacteria a una sulfonamida generalmente significa que será resistente a las concentraciones bacteriostáticas de las otras sulfonamidas, aunque en el caso específico de la combinación sulfonamidas-trimetoprim no se presenta esta resistencia cruzada.

Potencia antibacteriana relativa

Las concentraciones de sulfonamidas necesarias *in vitro* para producir efectos bacteriostáticos varían considerablemente. El sulfatiazol y la sulfacloropiridazina sódica son las más potentes, seguidas por el grupo de las sulfapirimidinas (sulfadiazina, sulfamerazina y sulfametazina), la sulfadimetoxina y el sulfametoxazol.

En la clínica veterinaria actual, existe la tendencia a considerar la combinación de sulfonamidas con trimetoprim como la primera elección en muchas enfermedades por su efecto sinérgico o supraaditivo. Dicho fenómeno se debe al costo relativo del tratamiento, pues aunque de momento parece ser más costoso, por su notable eficacia reduce el número de días de tratamiento y sus propiedades farmacocinéticas le permiten una magnífica distribución y efectos tóxicos casi nulos.

Cuadro 10-1. Microorganismos sensibles a las sulfonamidas

Agente causal	Enfermedad
Actinobacillus lignieresi	Actinobacilosis
Actinomyces bovis	Actinomicosis
Coccidia	Coccidiosis
Corynebacterium pyogenes	Mastitis
Ehrlichia canis	Erliquiosis canina
Escherichia coli	Colibacilosis
Fusiformis necrophorus	Necrobacilosis oral
Haemophilus suis	Poliartritis infecciosa
Especies de *Klebsiella*	Mastitis
Moraxella bovis	Queratitis infecciosa
Pasteurella haemolytica	Neumonía
P. multocida	Infecciones respiratorias
Salmonella sp.	Salmonelosis
Staphylococcus aureus	Mastitis
Streptococcus equi	Gurma

Farmacocinética

La mayor parte de las sulfonamidas se absorben bien en el intestino. Entre los factores que afectan la velocidad y el grado de absorción se encuentran el tipo de sulfonamida y la especie animal. Se absorben mejor y con más rapidez en el aparato digestivo de carnívoros y aves que en el de los herbívoros. La concentración de las sulfonamidas en sangre, dentro de ciertos límites, es una medida de la dosificación y del metabolismo del medicamento en el paciente y no se debe tomar como expresión de la eficacia terapéutica, ya que hay sulfonamidas que mantienen bajas concentraciones y son altamente eficaces, y viceversa (cuadro 10-1).

Se considera que la concentración plasmática inhibitoria mínima para *E. coli* es de 4-64 μg/ml; sin embargo, la combinación de sulfacloropiridazina sódica-trimetoprim es tan potente que sólo se requieren décimos de microgramo (0.1-1 μg/ml) para obtener un excelente efecto terapéutico.

Parte de las sulfonamidas circulantes están unidas a la albúmina plasmática, pero nunca a la globulina ni a los lípidos. El porcentaje de unión puede variar de 15 a 90%, dependiendo de la sulfonamida. Las sulfonamidas que tienen baja capacidad de unión con proteínas del plasma se difunden con mayor rapidez y alcanzan una concentración más alta en líquidos extraplasmáticos, lo cual es importante ya que la mayoría de los focos de infección suelen ser extravasculares. Existe una amplia variación en la vida media de cada sulfonamida, y cuando una de ellas se encuentra unida en alta proporción a proteínas plasmáticas, su vida media también aumenta.

Las sulfonamidas se distribuyen por todo el cuerpo y se reparten en proporción variable; así, el SNC es el que contiene la concentración más pequeña, seguido en orden creciente de huesos y tejido adiposo. Se considera que aunque la difusión de las sulfonamidas al SNC es baja, es superior a la de las penicilinas. Todas las sulfonamidas comunes se difunden fácilmente en el feto y en las membranas fetales, y en general su volumen de distribución es de 0.3-0.8 L/kg, con excepción de algunas, como la sulfacloropiridazina sódica, que alcanza casi la unidad (cuadro 10-2).

Las sulfonamidas circulantes se metabolizan principalmente en el hígado, y una pequeña proporción en los pulmones, en ambos casos por acetilación, que consiste en la conjugación de un radical acetilo (CH_3COO–) en

Cuadro 10-2. Concentraciones mínimas inhibitorias de algunas sulfonamidas

Microorganismo	SAC	SAD	SAZ	SAF	SAM	SCP	SDX
S. pyogenes	16	16	4	0.5	2	2	16
Staphylococcus aureus	64	64	32	8	8	8	64
Escherichia coli	64	32	8	8	4	3	32
Especies de *Klebsiella*	64	64	16	16	8	8	64
Pseudomonas aeruginosa	>128	>128	64	>128	128	128	>128

SAC = sulfacetamida; SAD = sulfadimidina; SAZ = sulfadiazina; SAF = sulfafurazola; SAM = sulfametoxazol; SCP = sulfacloropiridazina; SDX = sulfadioxina.

Fig. 10-6. Biotransformación de la sulfadimidina.

el grupo *p*-amino de la molécula de la sulfonamida (fig. 10-6). Esta reacción enzimática reviste gran importancia, debido a que el fármaco acetilado es menos soluble en agua y tiende a precipitarse con mayor facilidad, lo que hace que sea peligroso para los túbulos renales y sobre todo en medios ácidos, como la orina de carnívoros y aves. El fármaco acetilado es generalmente inactivo y menos soluble, excepto en el caso de la sulfacetamida.

Otras vías metabólicas incluyen la conjugación glucurónida y la hidroxilación aromática. Esta última es la principal vía metabólica en los rumiantes. El conjugado glucurónido es muy soluble en agua y se elimina rápidamente en la orina. El perro es acetilador deficiente, por lo cual se debe evitar la sobredosificación en esta especie, amén de hacer un seguimiento para detectar a tiempo efectos colaterales por sulfonamidas; incluso se aconseja asegurarse de que el paciente esté bien hidratado y, si se considera necesario, alcalinizar la orina con la administración oral (o parenteral vía IV) de bicarbonato.

Las sulfonamidas se excretan principalmente a través de los riñones por filtración glomerular. La excreción urinaria es la vía más rápida de eliminación de las sulfonamidas y guarda una relación más estrecha con la concentración en sangre, el volumen de la orina y el pH de ésta, ya que un medio alcalino favorece su solubilidad. Se excretan pequeñas cantidades en bilis, jugos pancreático, gástrico e intestinal, saliva y leche. Las sulfonamidas se pueden eliminar por las heces, y en ello influyen el grado de absorción en el intestino, el equilibrio de líquidos, la solubilidad de la sulfonamida y la dosis. Se eliminan en mayor cantidad por esta vía las sulfonamidas llamadas entéricas o no absorbibles, como ftalilsufatiazol, sulfaguanidina, succinilsulfatiazol y ftalilsulfacetamida (fig. 10-7).

Indicaciones y dosis

Las sulfonamidas se aplican por VO, IV, IM, IP y tópica. La mayoría de las sulfonamidas se administran por VO en tabletas, bolos o suspensiones, pero también en polvos mezclados con el alimento o en forma de sales solubles disueltas en el agua, principalmente en el caso de cerdos y aves.

Casi todas las sales sódicas se pueden administrar por vía IV a dosis de 60-71.3 mg/kg, con lo que se producen inmediatamente concentraciones terapéuticas en sangre, pero la duración del efecto es más breve. Esta vía suele combinarse con la VO en infecciones agudas. La vía intraperitoneal es común en cerdos y ganado vacuno. Las sulfas normalmente se aplican en soluciones con coadyuvantes que disminuyan su irritabilidad; la dosis IP también es de 71.3 mg/kg. Es importante resaltar que

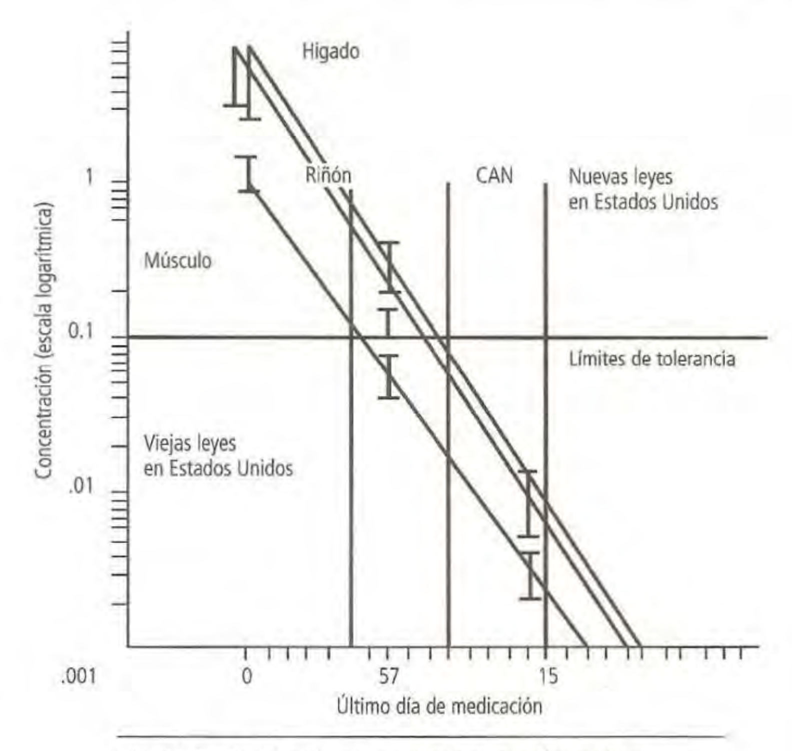


Fig. 10-7. Cinética de la excreción de las sulfonamidas.

las sulfonamidas pueden ser muy irritantes por vía IP, y que sólo se recomiendan preparados diseñados especialmente para esta vía.

Cuando las sulfonamidas se aplican localmente resultan útiles en heridas sinuosas con tejido infectado. Aunque se mencione que las sulfas, solas o con otros antibióticos, se pueden aplicar por vía intrauterina contra infecciones genitales, cabe recordar que tienen una acción limitada en medios con sangre o pus. Más aún, en vacas y yeguas se ha visto que las infecciones uterinas responden adecuadamente a la administración de prostaglandinas $F_2\alpha$ o análogos, y que la administración de antibacterianos no mejora la tasa de recuperaciones. Además, se recomienda el lavado uterino, sólo con abundante solución salina fisiológica sin antibacterianos. En otras palabras, la endometriosis purulenta es resultado de un problema hormonal y no bacteriano de origen, de modo que al fomentar una dominancia o ambiente estrogénico se resuelve la "infección" por sí sola.

El número de estados patológicos en que las sulfonamidas son terapéuticamente útiles y constituyen sustancias de primera elección ha aumentado notablemente con el desarrollo de las combinaciones de sulfonamidas con trimetoprim, que son más eficaces y útiles por el aumento gradual de la resistencia a muchos antibióticos.

Efectos adversos

La reacción adversa más común, por insuficiencia en la excreción, se presenta a nivel renal (cristaluria, hematuria y obstrucción), más a menudo después de varios días de tratamiento, por lo que puede hablarse de toxicidad crónica.

En el caso de la obstrucción, el principal problema depende de:

- Solubilidad de la sulfonamida
- Volumen de orina
- Cantidad de sulfonamida excretada
- pH de la orina
- Grado de acetilación de la sulfonamida
- Sensibilidad individual o de especie

Estos factores provocan que las sulfonamidas precipitadas formen cristales, los cuales literalmente perforan y desgarran las células del aparato urinario y pueden llegar a ser suficientemente numerosos para formar cálculos que obstruyen los túbulos colectores, la pelvis renal o los uréteres. Estos efectos indeseables se pueden disminuir aumentando el consumo de agua y alcalinizando la orina con bicarbonato VO, o incluso parenteral.

Algunos otros signos de toxicosis crónica son:

- Neuritis periférica y degeneración mielínica
- Anomalías hematopoyéticas (agranulocitosis, leucopenia, anemia, trombocitopenia, reducción de la hemoglobina, hipoprotrombinemia)
- En aves, baja de la postura y deformación del cascarón
- Hipersensibilidad
- Hiperplasia tiroidea
- Reducción de la síntesis de ácido fólico
- Queratoconjuntivitis seca en perros, que puede conducir a opacidad de la córnea. Son más sensibles los Doberman
- El uso indiscriminado de polvos en altas concentraciones puede retardar la cicatrización
- Se ha informado de reacciones cutáneas severas que incluyen la reacción a menudo letal de epidermólisis necrosante (literalmente desprendimiento de la piel), con erosión perioral grave y perianal (síndrome de Stevens-Johnson) de dichas áreas. Estos efectos son muy raros, pero el clínico dedicado a pequeñas especies debe estar alerta para detectar este tipo de reacciones

La toxicosis aguda en medicina veterinaria a menudo es consecuencia de la inyección por vía IV con demasiada rapidez o en dosis excesivas de cualquiera de las sulfonamidas sódicas. Los signos típicos en bovinos son ceguera transitoria, dificultad para el enfoque visual, midriasis, debilidad y temblores musculares, movimientos repetitivos de la cabeza y degeneración mielínica en los nervios ciático y mediano, así como en las vías nerviosas ascendentes y descendentes de la médula espinal.

En perros, las dosis altas estimulan el SNC, y los síntomas son carreras sin fin, parálisis espástica, convulsiones, depresión de los reflejos condicionados, ataxia, anorexia, diarrea, náusea y vómito. Este tipo de intoxicación es virtualmente imposible con la sulfacloropiridazina sódica, dado que su principal vía de administración es la oral.

Todas las desventajas mencionadas limitaron el uso de las sulfonamidas; sin embargo, la aparición de compuestos mejorados de lenta excreción y alta solubilidad ha permitido que estos signos ya se califiquen como históricos. Además, la duración relativamente corta de los tratamientos con las sulfonamidas potencializadas con trimetoprim hace casi imposible la presentación de signos de toxicosis. Como ventaja adicional, esta combinación reduce en grado notable los tiempos de espera después del tratamiento para la utilización comercial del huevo o las canales.

Tiempo de retiro

En animales lactantes, las sulfonamidas se excretan en la leche en concentraciones muy similares a las de la sangre. Se ha informado sobre la excreción de sulfonamidas en el huevo (albúmina y yema) y en tejido comestible de pollos. Con base en el tipo de absorción y excreción de las sulfonamidas, se les ha clasificado como se describe en el cuadro 10-3.

Cuadro 10-3. Clasificación de las sulfonamidas por su tiempo de acción

Corta duración	Duración intermedia	Larga duración	Sulfonamidas entéricas
Sulfacetamida	Sulfadimetoxina	Sulfametilfenazol	Succinilsulfatiazol
Sulfametazol	Sulfisoxazol	Sulfabromometazina	Sulfaguanidina
Trisulfapirimidina *(triple sulfa)*	Sulfametoxazol	Sulfametazina	Sulfaquinoxalina
Sulfatiazol	Sulfapiridina	Sulfaetoxipiridazina	Ftalilsulfatiazol (sulfatalidina)
Sulfisoxazol	Sulfacloropiridazina		Sulfasalazina
	Sulfametazina		
	Sulfadiazina		

Sulfonamidas más utilizadas

Sulfametazina (sulfadimidina)

El nombre químico de la sulfametazina es 4-amino-N-(4,6-dimetil-2-pirimidinil)bencensulfonamida-N1-(4,6-dimetil-2-pirimidinil)sulfanilamida (fig. 10-8). Tiene peso molecular de 278.3 Da y su fórmula condensada es $C_{12}H_{14}N_4O_2S$. La sulfametazina se ha utilizado por décadas en medicina veterinaria para tratar bovinos, caballos, cerdos, aves, pequeños rumiantes, conejos, etc. Se encuentra formulada para administrar con el agua de bebida o mezclada con el alimento, en bolos y en solución para administración por vía intravenosa.

Farmacocinética

La sulfametazina es una sulfonamida de rápida absorción GI y rápida eliminación renal. Se biotransforma en el hígado, y obviamente el perro no la metaboliza, por lo que en esta especie su vida media resulta muy prolongada. Los principales metabolitos encontrados son N4-acetilsulfametazina, N4-glucosa conjugada de sulfametazina y desminosulfametazina (cuadro 10-4).

Indicaciones y dosis

CERDOS: para el tratamiento de infecciones por *Salmonella typhi-suis* y *Bordetella bronchiseptica*.

Fig. 10-8. Fórmula estructural de la sulfametazina.

BOVINOS: la dosis inicial por VO es de 150-247 mg/kg y posteriormente 78-123 mg/kg. Después de la administración en forma de bolos de liberación prolongada, los valores sanguíneos de sulfametazina se mantienen en 50 µg/ml durante 6-12 h, y dichos valores pueden mantenerse hasta por dos a cinco días, lo que resulta útil en el tratamiento de neumonías y difteria. No es recomendable en el tratamiento de la coccidiosis bovina.

OVINOS: para la prevención de coccidiosis en dosis de 60 mg/kg/3-5 días por vía oral.

EQUINOS: para la prevención de coccidiosis: 110 mg/kg/día/2 días; se repite el tratamiento a las 48 horas.

La DL_{50} en el ratón es de 1.06 g/kg por vía intraperitoneal.

Interacciones

Comercialmente, la sulfametazina se encuentra disponible sola o en combinación con otros antimicrobianos como tilosina, clortetraciclina, penicilina G procaínica e incluso con otras sulfonamidas. La combinación sulfametazina-clortetraciclina en el agua de bebida es una opción para prevenir y tratar la salmonelosis porcina, pero en la actualidad se prefiere utilizar sulfacloropiridazina sódica. La combinación de sulfametazina + pirimetamina es útil para tratar la toxoplasmosis canina, felina y ovina, siempre y cuando no sea crónica; se recomienda administrarla durante tres días, y repetir el tratamiento después de dos semanas.

Tiempo de retiro

Para bovinos de engorda, con una dosis de 150-247 mg/kg se recomienda un tiempo de retiro de 10-12 días, y de 96 h para vacas lecheras. Al administrar bolos de liberación prolongada (250-500 mg/kg) se recomienda un tiempo de retiro de 28 días para bovinos de carne. Se menciona que en cerdos un tiempo de 18 días de retiro es adecuado para disminuir la concentración de sulfametazina a 0.1 ppm (la cual se encontraba en los límites tolerados). Ahora se requieren 0.001 ppm y el tiempo de

Cuadro 10-4. Algunos valores farmacocinéticos de la sulfametazina en varias especies

Especie	Dosis (mg/kg)	Vía	Vd (L/kg)	$T_{1/2}$ (h)	Depuración (ml/h/kg)
Bovinos	107-200	IV	0.24-0.34	3.64-5.82	45-54
Cerdos	20-50	IV	0.51-0.60	10-16	21-42
Caprinos	100	IV	0.31-0.9	2.7-7.0	69.6-135.6
Ovinos	100	IV	0.297-0.4	4.5-4.72	44.6-90
Perro	100	IV	0.628	16.2	22.4

retiro deberá prolongarse hasta 30 días, asegurándose que no existen contaminantes en el alimento, pues se ha demostrado que 2 ppm pueden perdurar en la piara hasta por un mes. En algunos países se ha prohibido el uso de la sulfametazina, dado que se le ha atribuido capacidad teratogénica en modelos murinos. Esto hace necesario que si se va a exportar carne de cerdo, se tenga especial cuidado en aumentar el tiempo de retiro aún más. Para ovinos se menciona un tiempo de retiro de cinco días.

Sulfamerazina

El nombre químico de este fármaco es N-(4-metil-2-pirimidinil)bencensulfonamida-N1-(4-metil-2-pirimidil) sulfanilamida (fig. 10-9). Tiene peso molecular de 264.31 Da y su fórmula condensada es $C_{11}H_{12}N_4O_2S$. Puede adquirir una tonalidad oscura si se expone a la luz. Es muy soluble en éter y cloroformo.

Farmacocinética

En ovinos, la sulfamerazina administrada por vía IV en dosis de 107 mg/kg tiene Vd de 0.266 L/kg y vida media de 2.55 h; cuando se administra por VO, la biodisponibilidad de una solución al 12.5% es de 81 ± 19%. Se elimina por la orina sin cambios, pero también en forma de un metabolito llamado acetilsulfamerazina, principalmente cuando se administra por vía oral.

Indicaciones y dosis

La sulfamerazina se ha utilizado combinada con otros fármacos, principalmente en ovinos adultos y corderos para la profilaxis contra *Eimeria sp.*, y se encuentra disponible como mezcla de clortetraciclina/sulfamerazina; se menciona que una dosis de 100 mg/animal por cuatro semanas no evita la infección, pero reduce la viabilidad de los ooquistes esporulados provenientes de los sujetos tratados. Se menciona que puede ser útil en equinos para el tratamiento de la coccidiosis, y se manejan dosis iniciales de 130 mg/kg, seguidas de una dosis de mantenimiento durante otros cuatro días de 65 mg/kilogramo.

Interacciones

Se expende sola o en combinación con tilosina, tetraciclinas, e incluso con otras sulfonamidas como sulfametazina o sulfadiazina en un preparado inyectable de tres sulfonamidas, muy usado en bovinos para diversas infecciones o como profiláctico contra la fiebre de embarque en dosis de 60-70 mg/kg por uno o dos días.

Sulfatiazol

El nombre químico del sulfatiazol es 4-amino-N2-tiazolilbencensulfonamida-N1-2-tiazolilsulfanilamida (fig. 10-10). Su fórmula condensada es $C_9H_9N_3O_2S_2$. Tiene peso molecular de 255.32 Da, y su pKa es de 7.2. La solubilidad varía dependiendo de la concentración y pH del medio, pero se menciona que es soluble en agua, alco-

Fig. 10-9. Fórmula estructural de la sulfamerazina.

Fig. 10-10. Fórmula estructural del sulfatiazol.

hol, acetona y aceite mineral, solo o en combinación con otras sulfas.

Farmacocinética

En corderos a los que se les administró una solución de sulfatiazol al 5% a razón de 36-72 mg/kg por vía IV, se observó que el fármaco se eliminaba rápidamente y que el Vd era de 0.34-0.59 L/kg, con vida media de 70-90 min. En ovejas, con una dosis de 214 mg/kg por VO en solución acuosa al 12.5% el antibiótico se elimina más lentamente del plasma que cuando se administra por vía IV. Tiene biodisponibilidad oral del 73% y vida media de 18 h. Se determinó que se elimina sin cambios y en forma de acetilsulfatiazol. En el cerdo, si se administra una dosis de 72 mg/kg de sulfatiazol sódico por vía IV, se elimina del plasma rápidamente, tiene Vd de 0.54 L/kg y vida media de 80 minutos.

Indicaciones y dosis

El sulfatiazol se encuentra disponible para administrarse por VO, ya sea solo o en combinación con otras sulfas. Se utiliza como promotor de crecimiento. Es más tóxico que la sulfametazina y que la sulfadimetoxina. Si se encuentra en forma de ftalilsulfatiazol no se absorbe del GI. El sulfatiazol puede utilizarse en caballos, bovinos, ovinos y cerdos en dosis de 66 mg/kg/día.

Interacciones

Actualmente hay una fórmula en la que se combina sulfatiazol con clortetraciclina. No se recomienda su combinación con betalactámicos, metotrexato y ciclosporinas. Hay bolos orales de sulfatiazol-trimetoprim para uso en becerros prerrumiantes. Se usan como profilácticos o metafilácticos en diarreas y neumonías.

Tiempo de retiro

Con una dosis de 72 mg/kg por vía IV en ovinos, 2 h después se pueden encontrar residuos en riñón (308 ppm), hígado (40 ppm), corazón (34 ppm), músculo (22-23 ppm), grasa (11 ppm) y omento (6.7 ppm). Los residuos disminuyen rápidamente a < 0.1 ppm y hasta valores no detectables en 24 h, aunque se recomienda un periodo de retiro de 72 h en ovinos y terneros.

Derivados del sulfatiazol

El sulfatiazol es una de las sulfas más potentes, seguida por el grupo de las sulfapirimidinas, y tiene dos derivados:

1. **Succinilsulfatiazol.** Su nombre químico es 4-oxo-4-[[4-[(2-tiazolilamino)sulfonil]fenil]amino]ácido butanoico-4´-(2-tiazolilsulfamoil)ácido succinanílico (fig. 10-11). Tiene peso molecular de 355.40 Da y su fórmula condensada es $C_{13}H_{13}N_3O_5S_2$. Existe el derivado monohidrato. Es soluble en soluciones alcalinas y sódicas, poco soluble en alcohol y acetona e insoluble en cloroformo y éter.

Fig. 10-11. Fórmula estructural del succinilsulfatiazol.

2. **Ftalilsulfatiazol.** Su nombre químico es 2[[[4-[(2-tiazolilamino)sulfonil]fenil]amino]carbonil]ácido benzoico-4´-(2-tiazolilsulfamil)ácido ftalánico (fig. 10-12). Su fórmula condensada es $C_{17}H_{13}N_3O_5S_2$ y tiene un peso molecular de 403.4 Da. Se encuentra en forma de cristal, tiene un sabor ligeramente amargo y tiende a oscurecerse cuando se expone a la luz. Es prácticamente insoluble en cloroformo y agua.

Indicaciones y dosis

Los derivados del sulfatiazol son antibacterianos especialmente eficaces para infecciones entéricas dado que no se absorben a partir del tubo digestivo. La DL_{50} en el ratón es de 5.7 g/kg por vía IP. No son tóxicos por vía oral.

Sulfadimetoxina

El nombre químico de la sulfadimetoxina es 4-amino-N-(2,6-dimetoxi-4-pirimidinil)bencensulfonamida-N1-(2,6-dimetoxi-4-pirimidinil)sulfanilamida (fig. 10-13). Tiene peso molecular de 310.3 Da y su fórmula condensada es $C_{12}H_{14}N_4O_4S$. Puede encontrarse en forma de sal sódica o combinada con ormetoprim. Es un polvo con olor suave o inodoro, de color blanco cremoso. Es muy soluble en agua y escasamente en alcohol y puede formar cristales, pero su eficacia no resulta afectada por este hecho. Es una sulfonamida de efecto intermedio.

Fig. 10-12. Fórmula estructural del ftalisulfatiazol.

Fig. 10-13. Fórmula estructural de la sulfadimetoxina.

Farmacocinética

La sulfadimetoxina tiene buena absorción y distribución en perros, gatos, cerdos y ovinos. En ovinos el Vd es de 0.17 L/kg, y en bovinos y caballos es de 0.35 L/kg. Se une en gran porcentaje a proteínas plasmáticas. En la mayor de las especies se metaboliza por acetilación, excepto en el perro, dando lugar a la acetilsulfadimetoxina. Se elimina en la orina y tiene vida media de eliminación relativamente prolongada, ya que se reabsorbe en los túbulos renales. La vida media que se informa en algunos animales es de 14 h en cerdos, 15 h en ovinos, 11 h en caballos y 14 h en el perro.

Indicaciones y dosis

Se usa en el tratamiento de infecciones respiratorias, genitourinarias, entéricas y de tejidos blandos causadas por *Streptococcus sp., Staphylococcus sp., Escherichia coli, Salmonella sp., Klebsiella sp., Proteus sp.* y *Shigella sp.*

Perros: para coccidiosis puede ser útil en forma de solución al 0.05% a dosis de 20 mg/kg/12 h/3-5 días por VO. Para infecciones bacterianas se usan 25 mg/kg/12-24 h vía IV u oral.

Gatos: se administran 25 mg/kg/día por las vías IV u oral.

Bovinos: en becerros se usan 55 mg/kg por vía IV o VO como dosis inicial, y después 27.5 mg/kg/día por VO hasta por cinco días. Si se administran bolos de liberación prolongada en becerros, la dosis es de 137.5 mg/kg/4 días por vía oral.

Caballos: se administran 55 mg/kg por vía IV o VO como dosis inicial y después 27.5 mg/kg/día por VO hasta por cinco días.

Interacciones

En el mercado la sulfadimetoxina se encuentra combinada con ormetoprim o baquiloprim.

Tiempo de retiro

Cuando se administra sulfadimetoxina inyectable (400 mg/ml) por vía IV, el tiempo de retiro es de cinco días para carne y 60 h para leche; la sulfadimetoxina en bolos o IM requiere de 21 días de retiro para carne. En solución oral se requieren siete días en carne de ganado y cinco días en carne de ave.

Sulfadimetoxina-ormetoprim

Indicaciones y dosis

Esta combinación está indicada para el tratamiento de perros con infecciones de piel y tejidos blandos producidas por *Staphylococcus aureus* y *E. coli*. Se inicia con 55 mg/kg, VO el primer día de terapia y se continúa por VO con 27.5 mg/kg/día.

Efectos adversos

La combinación sulfadimetoxina/ormetoprim está contraindicada en animales con daño hepático, alteraciones de la producción hemática, o antecedentes de sensibilidad a las sulfas. Debe usarse con precaución en pacientes con enfermedades hepáticas o tiroideas, y aún no se ha establecido si su uso es seguro en animales gestantes, pero se informa que en animales de laboratorio es teratogénica.

No hay informes de que esta combinación específica sea directamente tóxica, pero deben considerarse los efectos que producen otras sulfas y tomarse como referencia. Entre los efectos más comunes se encuentran queratoconjuntivitis seca, hepatitis con ictericia, vómito, anorexia, diarrea, fiebre, anemia hemolítica, urticaria, poliartritis, poliuria, polidipsia, colestasis y reacciones de hipersensibilidad (más comunes en perros de talla grande y Doberman pinschers). Otros efectos hematológicos incluyen anemias y agranulocitosis, las cuales son muy raras. Una terapia prolongada (ocho semanas) con una dosis de 27.5 mg/kg de ormetoprim/sulfadimetoxina provoca elevación del colesterol sérico y problemas de hipotiroidismo. Una sobredosis (80 mg/kg) en el perro puede inducir anorexia, depresión y convulsiones.

Tiempo de retiro

En el caso de la premezcla para aves se establece que un tiempo de retiro de cinco días es suficiente para pollos y pavos. No se debe utilizar en gallinas ponedoras, pues aún no se determina el tiempo de retiro, que puede ser muy prolongado y económicamente inviable.

Sulfacloropiridazina

El nombre químico de la sulfacloropiridazina es 4-amino-N-(6-cloro-3-piridazinil)bencensulfonamida-N1-

Fig. 10-14. Fórmula estructural de la sulfacloropiridazina.

(6-cloro-3-piridazinil)sulfanilamida (fig. 10-14). Tiene peso molecular de 284 Da y su fórmula condensada es $C_{10}H_9ClN_4O_2S$. Existe la sal sódica. Es poco soluble en lípidos y soluble en orina. Útil en infecciones entéricas, está clasificada como de acción corta-intermedia. Cuando se encuentra en la forma inyectable debe protegerse de la luz, el calor y la congelación.

Farmacocinética

La sulfacloropiridazina sódica es una de las sulfas más potentes. Al administrarla por VO puede haber un periodo de latencia antes de que se absorba casi por completo, hasta alcanzar valores pico en 1-2 h en animales no rumiantes. En éstos hay un retraso en la absorción de 2-6 h. Se distribuye bien en los siguientes tejidos en orden descendente: hígado, riñón, pulmón, músculo y hueso. Se une en gran porcentaje a proteínas plasmáticas (hasta en 80%). La vida media en el bovino es de poco más de 1 h. Se metaboliza principalmente por acetilación y conjugación glucurónida en el hígado. Atraviesa la placenta y se distribuye hacia la leche. Se elimina por vía renal por filtración glomerular; los metabolitos acetilados son menos solubles y tienden a cristalizarse en medios ácidos (cuadro 10-5).

Indicaciones y dosis

Bovinos: se administran 88-110 mg/kg/12-24 h vía IV, o 30 mg/kg/8 h por VO. Está indicada en becerros menores de un mes de edad a razón de 33-50 mg/kg divididos en dos dosis al día durante uno a cinco días por VO o IV para el tratamiento de diarrea provocada o complicada por *E. coli*.

Cerdos: se administran 44-77 mg/kg divididos en dos dosis al día durante uno a cinco días por vía oral.

Aves: en diversas infecciones tiene acción favorable, en pollo de engorda principalmente contra *E. coli*. Se administra una dosis inicial de 125-200 mg/kg y luego 75 mg/kg de mantenimiento.

Cuadro 10-5. Concentración mínima inhibitoria (CMI) de la sulfacloropiridazina

Microorganismo	CMI (µg/ml) de sulfacloropiridazina
S. pyogenes	2
Staphylococcus aureus	8
Escherichia coli	3
Klebsiella sp.	8
Pseudomonas aeruginosa	128
Salmonella suis	2

Efectos adversos

Ocurre toxicosis aguda en medicina veterinaria a consecuencia de la inyección IV de soluciones de sulfonamidas sódicas, pero este tipo de intoxicación es muy difícil que se presente con la sulfacloropiridazina sódica, dado que su vía de administración es la oral.

Interacciones

Como otras sulfonamidas, la sulfacloropiridazina puede desplazar a otros fármacos que se encuentran unidos a proteínas como metotrexato, warfarina, fenilbutazona, algunos diuréticos, salicilatos, probenecid y fenitoína.

Tiempo de retiro

El tiempo de retiro es de siete días para bovinos de carne, y de cuatro días para cerdos y pollo de engorda.

Sulfaguanidina

El nombre químico de la sulfaguanidina es N-(aminoiminometil)bencensulfonamida-4-amino-N-(diaminometilen)bencensulfonamida-N1-amidinosulfanilamida (fig. 10-15). Tiene peso molecular de 214.25 Da y su fórmula condensada es $C_7H_{10}N_4O_2S$. Existe el derivado monohidrato. Es poco soluble en alcohol o acetona e insoluble en soluciones de NaOH.

Indicaciones y dosis

Se emplea para el tratamiento de enfermedades infecciosas bacterianas, en una dosis inicial de 264 mg/kg y

Fig. 10-15. Fórmula estructural de la sulfaguanidina.

Fig. 10-16. Fórmula estructural de la sulfacetamida.

Fig. 10-17. Fórmula estructural de la mafenida.

de mantenimiento 132 mg/kg. La DL_{50} en ratón es de 1 g/kg vía intraperitoneal.

Sulfacetamida

El nombre químico de la sulfacetamida es [(4-aminofenil)sulfonil]acetamida-N-sulfanililacetamida (fig. 10-16). Su peso molecular es de 214.25 Da y su fórmula condensada es $C_8H_{10}N_2O_3S$. Es soluble en agua, alcohol y acetona e insoluble en éter. Es 90 veces más soluble que la mefadiacina, por lo que se puede utilizar en preparados relativamente concentrados. Existe en forma de sal sódica monohidratada (cuadro 10-6).

Indicaciones y dosis

Perros y gatos: por su notable penetración a fluidos y tejidos oculares, se recomienda para el tratamiento tópico de infecciones oculares causadas por grampositivos. La DL_{50} en perros es de 8 g/kg por vía oral.

Cerdos: la combinación de sulfacetamida y tilosina es eficaz en el tratamiento de neumonía porcina.

Bovinos: dado que la sulfacetamida tiene pH neutro y no es irritante, también se le ha incluido en algunos preparados intramamarios, en dosis aproximada de 500 mg/cuarto.

Mafenida

El nombre químico de la mafenida es 4-(aminometil)bencensulfonamida-α-amino-*p*-toluensulfonamida (fig. 10-17).

Cuadro 10-6. Algunos valores de las concentraciones mínimas inhibitorias de la sulfacetamida

Microorganismo	CMI (μg/ml) de sulfacetamida
S. pyogenes	16
Staphylococcus aureus	64
Escherichia coli	64
Klebsiella sp.	64
Pseudomonas aeruginosa	>128

Su peso molecular es de 186.2 Da, y su fórmula condensada es $C_7H_{10}N_2O_2S$. Existen los derivados clorhidrato, acetato y propionato.

Indicaciones y dosis

Es una sulfonamida de uso tópico, útil en perros y gatos para la prevención de infecciones en quemaduras. Se absorbe del sitio de aplicación y se alcanzan concentraciones pico en 2-4 h. Dado que inhibe la anhidrasa carbónica, puede producir acidosis metabólica con hiperventilación compensatoria. Esto limita su uso.

Sulfonamidas combinadas con otros fármacos

Se han realizado muchas pruebas en que se combinan sulfonamidas con otros compuestos, y se ha descubierto un efecto aditivo cuando se unen con antimicrobianos bacteriostáticos (como las tetraciclinas), una acción antagonista si se combinan con antibióticos bactericidas, e incluso efectos aditivos o potenciados cuando se administran con aminoglucósidos; p. ej., se considera que son antagonistas de las penicilinas y sinérgicas con la estreptomicina.

No se deben administrar sulfonamidas junto con ciertos anestésicos locales como la procaína y sus derivados, ya que son ésteres del ácido paraaminobenzoico y por tanto antagónicos. Quizá el efecto más importante de las sulfonamidas con otros quimioterapéuticos se logre con la combinación trimetoprim-sulfonamidas.

Farmacocinética

En caso de utilizar combinaciones sulfonamidas-trimetoprim, hay que considerar que la velocidad de absorción debe estar vinculada con la obtención de valores plasmáticos y tisulares que mantengan la proporción óptima de ambos fármacos (16-20:1, respectivamente). La combinación sulfa/trimetoprim se absorbe bien después de su administración por VO, y alcanza una concentración sérica pico 1-4 h después. Cuando se administra por vía SC, la absorción es más lenta. Se distribuye bien y llega al

SNC, en especial cuando hay inflamación de meninges. Atraviesa la placenta y se distribuye hacia la leche. Se metaboliza en el hígado. Se elimina en orina vía filtración glomerular y secreción tubular.

Espectro de actividad

El espectro antibacteriano de esta combinación es mucho más amplio que el de cualquiera de los dos compuestos por separado, lo que los identifica como altamente sinérgicos. Sus propiedades farmacocinéticas le confieren magnífica distribución y una toxicidad casi nula. Dado su amplio espectro y baja toxicidad se han utilizado contra múltiples infecciones. Las sulfonamidas solas generalmente son bacteriostáticas (dependiendo de la dosis); el trimetoprim es bactericida y potencializa el efecto de las primeras. Esta combinación se considera como de primera elección para el tratamiento de muchas enfermedades, principalmente de origen bacteriano, por su efecto supraaditivo.

Tiene un amplio espectro, el cual incluye:

- Bacterias grampositivas: la mayoría de los estreptococos, estafilococos y *Nocardia sp.*
- Bacterias gramnegativas: enterobacterias, con excepción de *Pseudomonas aeruginosa*
- Algunos protozoarios: *Eimeria sp.*, *Isospora sp.* y *Toxoplasma sp.*

La resistencia se desarrolla lentamente. En gramnegativos la resistencia es mediada por plásmidos. El National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) de Estados Unidos establece que aquellas bacterias sensibles son las que se inhiben con menos de 2 μg/ml de trimetoprim + 76 μg/ml de sulfonamida. En algunas instancias el nivel de sensibilidad se establece en 0.5 μg/ml de trimetoprim y 9.5 μg/ml de la sulfonamida.

Indicaciones y dosis

La combinación trimetoprim-sulfonamidas ha sido eficaz en la bordetelosis canina, en la prevención de la coriza infecciosa, en el cólera aviar en pavos por *Pasteurella multocida*, en las infecciones del SNC producidas por especies de *Haemophilus*, en enfermedad respiratoria crónica complicada en aves y en salmonelosis en cerdos y becerros. Esta combinación también es eficaz en el tratamiento de neumonías y en infecciones de las vías urinarias. Se le ha usado asimismo en infecciones cutáneas en perros.

El criterio del NCCLS describe la sensibilidad bacteriana para infecciones de las vías urinarias como aquellos casos en que la concentración media inhibitoria es ≤ 256 μg/mililitro.

Efectos adversos

La probabilidad de que aparezcan signos de toxicidad actualmente es menor a partir de la aparición de compuestos de lenta excreción intermedia y alta solubilidad, y en parte porque así se requieren tratamientos más cortos.

Las sulfonamidas potencializadas pueden provocar hiperparatiroidismo en perros, especialmente con terapias prolongadas. Como cualquier otro fármaco, suelen producir problemas de hipersensibilidad; se ha observado que en el perro, la raza más susceptible es la Doberman pinscher. En gatos puede producir anemia y agranulocitosis. En caballos se llega a observar prurito transitorio después de la administración IV, y diarrea con la administración VO. Además, son posibles reacciones de hipersensibilidad, dolor e inflamación en el sitio de inyección, anemia, trombocitopenia o leucopenia transitoria.

Los signos de sobredosificación incluyen náusea, vómito, diarrea, depresión, dolor de cabeza, depresión de médula ósea e incremento de la aminotransferasa sérica.

Interacciones

La mezcla trimetoprim/sulfa puede prolongar el tiempo de coagulación en pacientes que hayan recibido anticoagulantes coumarínicos como la warfarina, p. ej., caballos con laminitis.

Las sulfonamidas desplazan a fármacos que se encuentran unidos a proteínas plasmáticas, tales como metotrexato, fenilbutazona, diuréticos, salicilatos, probenecid y fenitoína.

Los antiácidos incrementan la biodisponibilidad de las sulfonamidas si se administran simultáneamente.

Tiempo de retiro

Esta combinación reduce el tiempo de espera después del tratamiento para la utilización comercial del huevo o las canales.

Sulfametoxazol-trimetoprim

El nombre químico del sulfametoxazol es 4-amino-N-(5-metil-3-isoxazolil)bencensulfonamida-N1-(5-metil-3-isoxazolil)sulfanilamida (fig. 10-18). Tiene peso molecular de 253.3 Da y su fórmula condensada es $C_{10}H_{11}N_3O_3S$. El sulfametoxazol es un polvo cristalino de color blanco opaco, casi sin olor. Se encuentra en combinación con el trimetoprim, lo que potencializa su efecto.

Fig. 10-18. Fórmula estructural del sulfametoxazol.

Farmacocinética

Esta combinación tiene absorción eficiente en el GI con un pico a las 4 h. No se ha definido su vida media en animales, excepto en pollos, en los cuales el valor es de 8.77 h con $Cp_{máx}$ de 146 µg/ml, $T_{máx}$ de 2 h y Vd_{AUC} = 0.312 L/kg. En el ser humano la $T_{½\,\beta}$ es de 10 h. Se une en 65% a la proteína plasmática y se elimina por los riñones a razón de 25-50% en 24 h (cuadro 10-7).

Indicaciones y dosis

PERROS: se administran 15 mg/kg cada 12 h por VO o IV, o bien 30 mg/kg/día (evitar su uso en pacientes con daño renal o gestantes). Si se requiere para el tratamiento de *Nocardia sp.*, se aumenta la dosis al doble (60 mg/kg). Para meningitis: 15 mg/kg/8-12 h por VO o IV. En mastitis: 30 mg/kg/12 h/7 días por VO. Para toxoplasmosis: 15 mg/kg/8-12 h por VO, y en casos de coccidiosis, 30 mg/kg/día/10 días por vía oral.

GATOS: se dan 30 mg/kg/12-24 h por VO o SC. Si se requiere para el tratamiento contra *Nocardia sp.*, doblar la dosis. Para toxoplasmosis se administran 15 mg/kg/12 h por vía oral.

BOVINOS: se administran 25-44 mg/kg/día vía IM o IV. En becerros se dan 48 mg/kg/día por vía IV o intramuscular.

Cuadro 10-7. Algunos valores de CMI del sulfametoxazol

Microorganismo	CMI (µg/ml) de sulfacetamida
S. pyogenes	2
Staphylococcus aureus	8
Escherichia coli	4
Klebsiella sp.	8
Pseudomonas aeruginosa	128

CABALLOS: la dosis es de 15 mg/kg/8-12 h por vía IV o 30 mg/kg/día por VO. Potros: 15 mg/kg/12 h por vía intravenosa.

CERDOS: 48 mg/kg/día por vía IM; en suspensión oral la dosis es de 240 mg/5 mililitros.

AVES: se puede utilizar para el tratamiento y prevención contra coccidios a dosis de 2 ml/kg/12 h por VO. Esta dosis es eficaz para infecciones entéricas y respiratorias por microorganismos grampositivos.

La DL_{50} en ratón es de 5 513 mg/kg por vía oral.

Efectos adversos

El efecto adverso más importante que produce el sulfametoxazol es la queratoconjuntivitis seca en perros, que no es específica de raza y se cree que se debe a un efecto directo del nitrógeno contenido en el anillo piridínico sobre las células lagrimales. Ocasionalmente produce eritema, petequias, hemorragias internas y hematuria.

Tiempo de retiro

El tiempo de retiro para carne es de siete u ocho días, y para huevo, de 10 días.

Sulfadiazina-trimetoprim

El nombre químico de la sulfadiazina es 4-amino-N2-pirimidinilbencensulfonamida-2-sulfanilamidopirimidina (fig. 10-19). Tiene peso molecular de 250.28 Da y su fórmula condensada es $C_{10}H_{10}N_4O_2S$. Es un polvo un poco amarillento. Prácticamente insoluble en agua, pero soluble en alcohol y acetona. En la práctica veterinaria se utiliza la combinación de sulfadiazina con trimetoprim, tanto en su presentación para VO como en la de uso parenteral.

Farmacocinética

La vida media de eliminación de la sulfadiazina es de casi 10 h en el perro, 2 ¾ h en el caballo, 2½ h en los bovinos

Fig. 10-19. Fórmula estructural de la sulfadiazina.

y 4½ h en pollos de engorda luego de su administración oral. El volumen de distribución de la sulfadiazina es de 1 L/kg en el perro y de 0.309 L/kg en pollos. En bovinos es de 0.720 L/kg en la primera semana y de 0.590 L/kg en la sexta semana. La vida media de eliminación de la sulfadiazina va de 5.7 a 3.6 h en los mismos periodos, y el trimetoprim se elimina en las semanas mencionadas con una $T_{1/2\beta}$ de 8.4 h que se reduce a tan sólo 0.9 h en la sexta semana. La acidificación de la orina favorece la eliminación del trimetoprim, pero también la cristalización de las sulfas, particularmente cuando aquél está combinado con sulfadiazina. Su relación pKa/pH no favorece su entrada a la glándula mamaria. Sin embargo, tiene buena distribución hacia los líquidos peritoneal, cefalorraquídeo y sinovial y orina (cuadro 10-8).

Indicaciones y dosis

Es muy común encontrar la sulfadiazina potencializada con trimetoprim en una proporción 1:5, la cual ha resultado útil para el tratamiento de infecciones provocadas por *Staphylococcus sp.*, *Streptococcus sp.*, *Corynebacterium sp.*, *Bordetella sp.*, *Clostridium sp.*, y microorganismos gramnegativos como *Proteus sp.*, *Salmonella sp.*, *Pasteurella sp.* y *Klebsiella sp.* Por ello se le recomienda para infecciones de las vías respiratorias del tubo digestivo y de las vías urinarias. Se le usa con mucho éxito para coccidiosis en perros y gatos.

Perros: se administran 15 mg/kg/12 h por VO o IV, o bien 30 mg/kg/día (no usar en pacientes con daño renal o en hembras gestantes). Para el tratamiento de *Nocardia sp.* se aumenta la dosis al doble (60 mg/kg). Para meningitis se emplean 15 mg/kg/8-12 h por VO o IV. Para coccidiosis y toxoplasmosis la dosis es de 15-30 mg/kg/12 h/7 días por VO, y a menudo se repite el esquema una semana después.

Gatos: en esta especie la dosis es de 30 mg/kg/12-24 h por VO o SC. Para tratar *Nocardia sp.* se duplica la dosis.

Cuadro 10-8. Algunos valores de CMI de la sulfadiazina

Microorganismo	CMI (μg/ml) de sulfadiazina
S. pyogenes	4
Staphylococcus aureus	32
Escherichia coli	8
Klebsiella sp.	16
Pseudomonas aeruginosa	64

Bovinos: se administran 25-44 mg/kg/día por vía IM o IV. En becerros se usan 48 mg/kg/día por vía IV o intramuscular.

Caballos: se usan 15 mg/kg/8-12 h por vía IV, o bien 30 mg/kg/día por VO. En potros se emplean 15 mg/kg/12 h por vía intravenosa.

Cerdos: se administran 48 mg/kg/día por vía intramuscular.

Efectos adversos

La combinación trimetoprim/sulfadiazina no se debe administrar en perros o caballos con daño hepático, alteraciones del recuento hemático o antecedentes de sensibilidad a las sulfonamidas. La complementación con ácido folínico (leucovorín cálcico, 0.5 mg/día) evita alteraciones sanguíneas durante los tratamientos.

En ratas produce teratogenicidad. Puede provocar conjuntivitis seca en pequeñas especies. En tratamientos de más de 10 días se pueden desarrollar poliartritis y fiebre que ceden al suspender la terapia. Los perros de raza Doberman son particularmente susceptibles a presentar reacciones adversas, incluyendo reacciones cutáneas graves.

Tiempo de retiro

Véase el cuadro 10-9.

Sulfametoxipiridazina

El nombre químico de la sulfametoxipiridazina es 4-amino-N-(6-metoxi-3-piridazinil)bencensulfonamida-N1-(6-metoxi-3-piridazinil)sulfanilamida (fig. 10-20). Tiene peso molecular de 280.3 Da y su fórmula condensada es $C_{11}H_{12}N_4O_3S$. Forma cristales al combinarse con agua. Es poco soluble en metanol y etanol y más soluble en acetona y dimetilformamida. Lo es aún

Fig. 10-20. Fórmula estructural de la sulfametoxipiridazina.

Cuadro 10-9. Relación entre concentraciones y tiempo de retiro de la combinación sulfadiazina-trimetoprim en varias especies

Especie	Concentración de sulfadiazina-trimetoprim	Tiempo de retiro
Bovinos	S 200 mg/T 40 mg	10 días carne, 2½ días leche
Becerros	S 1 g/ T 200 mg	28 días
Ovinos	S 200 mg/T 40 mg	18 días
Cerdos	S 200 mg/T 40 mg	10 días
Lechones	S 50 mg/T 10 mg	28 días

más en soluciones alcalinas. Puede encontrarse en forma de sal sódica.

Indicaciones y dosis

Es útil en infecciones bacterianas susceptibles, y la dosis recomendada para bovinos y ovinos es de 20-22 mg/kg/día por las vías SC, IM o IV. La DL_{50} en ratón es de 1 750 mg/kg VO. Combinada con trimetoprim (200 mg) se usa para infecciones de vías respiratorias y de tracto GI en caballos, ovinos y caprinos.

Tiempo de retiro

Cuando se utiliza la sal sódica de sulfametoxipiridazina en bovinos, el tiempo de retiro es de 21 días para carne y dos días para leche, y en ovinos es de siete días para carne.

Si se encuentra combinada con trimetoprim en proporciones de sulfa 1 g/trimetoprim 200 mg, el tiempo de retiro en carne de bovino es de 21 días, y de cinco días para leche de ovinos y caprinos.

Sulfaquinoxalina

El nombre químico de la sulfaquinoxalina es 4-amino-N2-quinoxalinilbencensulfonamida-N1-(2-quinoxalinil)sulfanilamida (fig. 10-21). Tiene peso molecular de 300.34 Da y su fórmula condensada es $C_{14}H_{12}N_4O_2S$. Es soluble en soluciones de Na_2CO_3, NaOH y con pH de 7. Existe la sal sódica, muy soluble en agua.

Farmacocinética

En gallinas a las que se dio por VO una dosis de 275 mg/kg, alcanzó una concentración plasmática de 16.1 µg/ml. Tiende a concentrarse en hígado y riñón.

Indicaciones y dosis

Aves: para tratamiento de colisepticemias y pasteurelosis la dosis es de 30 mg/kg/día por cinco a seis días por vía oral.

Efectos adversos

En aves se puede presentar daño hepático, hemorragias en epicardio, riñones, oviductos e intestino delgado, y dermatitis gangrenosa con dosis elevadas y por tiempo prolongado.

Tiempo de retiro

No se debe administrar a vacas lecheras o gallinas ponedoras. El tiempo de retiro para carne de bovinos, ovinos y aves es de 10 días.

Sulfacloropiridazina-trimetoprim

La mezcla de sulfacloropiridazina sódica con trimetoprim y otras combinaciones similares se han venido utilizando contra diversas infecciones en las especies animales domésticas desde 1968 en Europa y desde 1976 en Estados Unidos. La acción específica de ambos fármacos,

Fig. 10-21. Fórmula estructural de la sulfaquinoxalina.

como antifolatos en bacterias o en células animales, los ha colocado en la preferencia de muchos clínicos para el tratamiento de diversos trastornos.

Recientemente se introdujo en México para aves la mezcla sinérgica de sulfacloropiridazina [2,4-diamino-5-(3,4,5-trimetoxibenzil)pirimidina] sódica con trimetoprim. En la clínica de aves, esta combinación (SCP-Na-TMP) ha resultado útil para combatir diversas infecciones bacterianas, e incluso en el control de coccidiosis. La proporción de dos partes de trimetoprim por 10 de sulfacloropiridazina sódica supera las regularmente utilizadas, que van de 1:16 a 1:20. Se considera dentro de límites ideales, y por su eficacia clínica se ha distinguido notablemente dicha combinación entre otras mezclas de sulfonamida con trimetoprim.

Farmacodinámica

El mecanismo de acción de esta combinación radica en sus efectos combinados sobre dos pasos de la vía enzimática para la síntesis del ácido tetrahidrofólico. Las sulfonamidas inhiben la incorporación del PABA (ácido paraaminobenzoico) al ácido fólico, en tanto que el trimetoprim previene la reducción de dihidrofolato a tetrahidrofolato, ya que es un potente inhibidor selectivo de la reductasa de dihidrofolato bacteriana. La toxicidad selectiva para los microorganismos se logra porque las células de los animales utilizan folatos preformados por la reductasa de dihidrofolato de los organismos inferiores. La resistencia bacteriana a esta combinación es menor que para cualquiera de ellos por separado.

Farmacocinética

El volumen de distribución de la sulfacloropiridazina sódica (0.9-1/kg en aves) es catalogado como excelente para sustancias que se consideran ácidos orgánicos débiles. Además, se sabe que el trimetoprim tiene volúmenes de distribución mayores de los de la sulfacloropiridazina sódica, por lo que se garantiza su proporcionalidad (cuadro 10-10).

Cuadro 10-10. CMI de la combinación sulfacloropiridazina-trimetoprim (s/t)

Microorganismo	s/t (μg/ml)
Aerobios Gram+	
S. aureus	0.15
S. agalactiae	0.05
Aerobios Gram−	
Actinobacillus sp.	0.03
A. pleuropneumoniae	6
B. bronchiseptica	0.04
E. coli	0.03
Salmonella sp.	70

Evaluación comparativa de la combinación sulfacloropiridazina sódica-trimetoprim en relación con otros antimicrobianos

Si se consideran las indicaciones terapéuticas de las sulfonamidas, es posible ver que los miembros de este grupo constituyen primeras, segundas o incluso terceras elecciones. Sin embargo, es evidente que la acción conjunta y sinérgica de sulfonamidas-trimetoprim las coloca como primera opción, básicamente por tres razones:

1. Por su baja o nula toxicidad.
2. Debido a su alta eficacia y por el efecto sinérgico.
3. Porque habitualmente no inducen resistencia.

Entre las principales ventajas de la combinación sulfonamidas-trimetoprim con respecto a otros antimicrobianos y sus combinaciones destacan las siguientes:

- Tiene mayor espectro que penicilinas G, penicilinas resistentes a penicilinasas, aminoglucósidos, algunos macrólidos (como eritromicina y oleandomicina) y polipéptidos.
- Es menos tóxica que aminoglucósidos, cloranfenicol, tetraciclinas, macrólidos, polipéptidos y nitrofuranos.
- La administración es más fácil que la de penicilinas y aminoglucósidos.
- Los residuos tisulares desaparecen con rapidez.
- Por añadidura, algunas de las sulfonamidas más recientes han destacado como agentes antibacterianos; p. ej., se estima que la potencia y el espectro de la sulfacloropiridazina sódica por sí sola, en pruebas clínicas desarrolladas en animales domésticos, son comparables a los de antibióticos de gran potencia como gentamicina, minociclina, bacampicilina, etc., pero sin los efectos colaterales de éstos, aparte de las ventajas inherentes a costo-tiempo-tratamiento.

Diaminopirimidinas

En el grupo de las diaminopirimidinas, que son inhibidores de la enzima reductasa de dihidrofolato, se encuentran trimetoprim, ormetoprim, metoprim, pirimetamina y baquiloprim (este último sólo para uso veterinario).

Al seleccionar un inhibidor de la reductasa de dihidrofolato, se debe verificar que tenga:

- Alta selectividad por la enzima bacteriana
- Vida media comparable con la de la sulfonamida a utilizar
- Estabilidad en el rumen (en el caso de rumiantes)

Se cree que la resistencia al trimetoprim y a otras diaminopirimidinas es el resultado de la aparición de un plásmido transposón con un plásmido codificado o de la síntesis cromosómica de una enzima reductasa de dihidrofolato resistente. Con frecuencia, los aislamientos con resistencia mediada por plásmidos muestran resistencia múltiple.

En los rumiantes adultos, la mayoría de las diaminopirimidinas son degradadas sustancialmente por la microflora luminal, de modo que la administración oral de las sulfonamidas potencializadas en rumiantes no resulta práctica por lo siguiente:

- Hay considerable degradación de ciertos inhibidores de la reductasa de dihidrofolato por la microflora (trimetoprim).
- Causan supresión de la flora intestinal, lo que genera la aparición de superinfecciones o diarrea.

El trimetoprim, ormetoprim, aditoprim o baquiloprim se combinan con varias sulfonamidas (sulfadiazina, sulfametoxazol, sulfadoxina y sulfacloropiridazina), en una proporción promedio de 1:5. La combinación produce un efecto bactericida contra un amplio espectro de bacterias.

Trimetoprim

El trimetoprim es una diaminopirimidina, antagonista sintética del ácido fólico (fig. 10-22). Su nombre químico es 5-[(3,4,5-trimetoxifenil)metil]-2,4-pirimidindiamina-2,4-diamino-5-(3,4,5-trimetoxibenzil)pirimidina. Su fórmula condensada es $C_{14}H_{18}N_4O_3$. Tiene peso molecular de 290.3 Da. Generalmente se encuentra en combinación con las sulfonamidas. Es una base débil, con pKa de 7.6. Es un polvo cristalino con tono cremoso, sin olor y con sabor suave. Es muy poco soluble en agua y moderadamente soluble en alcohol. Debe mantenerse a una temperatura entre 15 y 30°C. Por lo general, el trimetoprim es de amplio espectro, aunque con muy poca actividad contra anaerobios, *Micoplasma sp.* y *Chlamydia sp.*

Fig. 10-22. Fórmula estructural del trimetoprim.

Farmacodinámica

Se considera que el trimetoprim es un fármaco bactericida. Es un antagonista sintético del ácido fólico e inhibe la síntesis de timidina. La sulfonamida bloquea la conversión de PABA a ácido dihidrofólico (ADF), y el trimetoprim bloquea la conversión de ADF a ácido tetrahidrofólico al inhibir la enzima reductasa de dihidrofolato, evitando así la síntesis de ácidos nucleicos.

Farmacocinética

En el rumiante adulto, el trimetoprim es prácticamente indetectable en plasma después de su administración por VO, aunque su dilución en el contenido ruminal puede ser la causa de ello.

Las pruebas también sugieren que en rumiantes adultos, después de la administración por VO el metabolismo de primer paso en el hígado puede ser importante para prevenir una acumulación significativa del trimetoprim en el plasma, ya que en los rumiantes se degrada significativamente. Se distribuye ampliamente en el organismo. Llega al tejido nervioso con mayor facilidad cuando las meninges se encuentran inflamadas, y puede encontrarse hasta un 50% de la concentración sérica. Atraviesa la placenta y se distribuye hacia la leche. El volumen de distribución del trimetoprim es de 1.49 L/kg en el perro y de 0.59-1.51 L/kg en el caballo. Se metaboliza en hígado por oxidación y conjugación y se elimina vía renal por filtración glomerular y secreción tubular. La vida media de eliminación es de 2½ h en perros, 2-3 h en caballos y 1½ h en bovinos (cuadro 10-11).

Efectos adversos

El trimetoprim está contraindicado durante la gestación, en neonatos y en pacientes con insuficiencia renal. Se recomienda no administrar este tipo de fármacos en animales con daño hepático, discrasias sanguíneas o con antecedentes de hipersensibilidad a cualquier sulfonamida. Se informa que el trimetoprim en dosis altas puede provocar muerte fetal en conejos.

Baquiloprim

El baquiloprim es un moderno bloqueador de la reductasa de dihidrofolato, que lo hace especialmente útil en medicina veterinaria. Tiene las siguientes ventajas:

- No es degradado por la microflora ruminal.
- Posee vida media mucho más prolongada (10 h en el ganado).

Cuadro 10-11. Algunos datos farmacocinéticos del trimetoprim

Especie	Dosis (mg/kg) y vía	Vd (L/kg)	$T_{½}$ (h)	Depuración (ml/h/kg)
Vacas	IV: 8/40	–	1.18	–
Cerdos	IV: 4	1.8	3.3	0.55
Becerros (hasta una semana de edad)	IV: 5/25	28.72	4.44	102

- Se le puede incorporar en un bolo con sulfonamidas para una liberación lenta de aproximadamente dos días en rumiantes.

Aditoprim

El aditoprim es otro inhibidor reciente. Su nombre químico es 5-[4-(dimetilamino)-3,5-dimetoxibenzil]pirimidina.

Farmacocinética

En cerdos, la vida media de eliminación de este fármaco es de 8- 9 h, en comparación con la del trimetoprim que es de 2-3½ h. En becerros de 80 kg a los que se administró una dosis de 5 mg/kg vía IV, se encontró que el Vd fue de 9¾ h, la vida media de 15 h y la depuración de 8.20 ml/h por kilogramo de peso.

Ormetoprim

El ormetoprim es una diaminopiridina estructuralmente relacionada con el trimetoprim y se encuentra en forma de polvo de color blanco e insípido.

Farmacocinética

El ormetoprim tiene vida media mucho más prolongada que el trimetoprim en la mayoría de las especies. Debido a ello, se prefiere combinarlo con sulfonamidas de larga duración, como la sulfadimetoxina. En becerros a los que se administró una dosis de 5.5/mg/kg seguida de una dosis de 27.5 mg/kg de sulfadimetoxina vía IV, se encontró que el Vd fue de 1½ h, la vida media de 1 h 20 min y la depuración de 13.7 ml/h/kg; en yeguas a las que se administró una dosis de 9.2/mg/kg, seguida de una dosis de 45.8 mg/kg de sulfadimetoxina vía IV, se encontró que el Vd fue de 1 h 40 min, la vida media de 1 h 15 min y la depuración de 671 ml/h/kg.

Pirimetamina

La pirimetamina es una aminopiridina relacionada estructuralmente con el trimetoprim. Es antagonista del ácido fólico, activa contra la enzima reductasa de dihidrofolato de los protozoarios. Se considera más eficaz cuando se administra en combinación con sulfonamidas. Su nombre químico es 2,4-pirimidindiamina-5-(4-clorofenil)-6-etilo. Tiene la fórmula condensada $C_{12}H_{13}ClN_4$. Es un polvo blanco, cristalino y sin olor. Es prácticamente insoluble en agua y moderadamente soluble en acetona, alcohol y cloroformo. Tiene peso molecular de 248.7 Da y pKa de 7.34.

Farmacodinámica

Como todas las diaminopiridinas, la pirimetamina interfiere en la producción de ácido fólico al inhibir la enzima reductasa de dihidrofolato bacteriana. Además, como se mencionó tiene actividad antiprotozoaria, lo cual logra atacando las enzimas de estos microorganismos.

Farmacocinética

En caballos, la pirimetamina tiene biodisponibilidad de 56% cuando se administra por vía oral, y cuando se administra vía intravenosa se distribuye rápidamente; en esta especie la concentración en el líquido cefalorraquídeo va de 25 a 50% y al parecer no se acumula después de administrarla diariamente a razón de 1 mg/kg por 10 días. El volumen de distribución es de 1.52 L/kg. La unión a proteínas plasmáticas es alta; p. ej., en el perro es del 85%, en el ser humano es del 87%, en el ratón del 78% y en cerdos del 85%. Menos de 5% de la dosis administrada se excreta sin cambios en la orina de cerdos y ratas. En estas últimas, después de una dosis por vía oral de 2.9 mg/kg, la concentración en el líquido cefalorraquídeo es de 27% de la dosis durante 48 h. Aún no se conoce con exactitud la vía por la que posiblemente se metabolice, pero en seres humanos se cree que es por vía hepática. La vida media de eliminación en el caballo es de 12.3 ± 3.7

h, y de 13.3 ± 4.9 h en el cerdo. En caballos, después de la administración de pirimetamina a razón de 1 mg/kg se logra una concentración sérica de 0.18 ± 0.03 µg/ml, y a las 24 h de administrarles una dosis de 1 mg/kg por vía oral se logra una concentración de 0.09 µg/ml; sólo 3% de la dosis administrada por vía IV se excreta sin cambios en la orina. En caballos, la depuración es de 16 ± 0.32 ml/min/kg, y en el cerdo es de 0.68 ± 0.16 ml/min/kg. Se distribuye hacia la leche y puede detectarse aún 48 h después de haberse administrado.

Indicaciones y dosis

Véase el capítulo de antiparasitarios.

Efectos adversos

En general pueden producirse los siguientes efectos adversos: anorexia o disminución del apetito, ataxia, deshidratación, toxicosis gastrointestinal (diarrea, sangrado ocasional, vómito), debilidad, pérdida de peso y supresión de médula (la cual se ha demostrado en biopsias de perros que recibieron dosis de 6 mg/kg/día/10 a 15 días). Excepto en circunstancias especiales, la pirimetamina no debe utilizarse cuando el animal presente anemia o insuficiencia hepática, debido a que dicho fármaco se metaboliza en el hígado. Debe considerarse que es probable que produzca teratogenicidad.

PERROS: es común que se presente vómito a las 2-5 h de haber administrado una dosis de 7.5-10 mg/kg por VO. Al realizar exámenes histopatológicos pueden observarse lesiones intestinales, incluyendo inflamación, degeneración mucoide y atrofia de vellosidades en animales que recibieron una dosis de pirimetamina de 6.2 mg/kg/día/10 días por vía oral.

GATOS: se menciona que la administración de 1 mg/kg/día de ácido fólico previene los efectos negativos de la deficiencia de folato. Se produce leucopenia cuando se administra la pirimetamina a razón de 1 mg/kg por seis días.

CABALLOS: pueden presentarse anemia, defectos congénitos en crías, diarrea y leucopenia.

CERDOS: existe una incidencia de 70% de malformaciones, como paladar hendido y micrognatia en lechones nacidos de hembras que fueron tratadas con 3.6 mg/kg/día durante los días 11-35 de la gestación.

ROEDORES: en ratas disminuye el índice de fertilidad al administrar la dosis más alta; también se observa reabsorción y atrofia fetal. Se ha informado que produce tumores pulmonares en ratones después de la administración intraperitoneal de 25 mg/kg. En hámsters (cricetos), una dosis única de 20 mg/animal causa malformaciones o muerte fetal.

Tratamiento de los efectos adversos

En caso de efectos adversos se administran lavados gástricos, asistencia respiratoria (si es necesario) y folato para prevenir los cambios hematológicos.

Interacciones

La pirimetamina se encuentra combinada con sulfas.

Tiempo de retiro

El uso de pirimetamina en animales destinados a la producción de alimentos no está aprobado. No se ha establecido algún tiempo de retiro.

11 Antibióticos betalactámicos

Este capítulo comprende:

Penicilinas

Uno de los grupos antibióticos más generosos desde el punto de vista de su eficacia y casi nula toxicidad es el de las penicilinas. A pesar de su acierto e intuición, quizá sir Alexander Fleming no advirtió integralmente el amplio campo de oportunidades terapéuticas que brindarían sus compuestos originales descubiertos en los años de 1928 y 1929. Diez años después, la purificación hecha por Florey, Chain y Abraham en Oxford permitió disponer de la penicilina en forma clínica. Aunque esta sustancia inicialmente se obtuvo del cultivo de *Penicillium notatum* en superficie, en la actualidad los cultivos en tanques de *Penicillium chrysogenum* irradiado hacen de la extracción de la penicilina un proceso fácil y productivo.

De las penicilinas que se obtienen (F, G, K, O, X, etc.) por el proceso anterior, las únicas que resultaron clínicamente útiles son la bencilpenicilina G o penicilina G (en forma de sal sódica, potásica, procaínica o benzatínica) y la fenoximetilpenicilina o penicilina V.

Equivalencias

En referencia a la bencilpenicilina, se ha establecido que:

- Una unidad internacional (UI) es la actividad de penicilina incluida en 0.6 µg de la sal sódica, y por lo tanto, 1 mg de dicha sal contendrá 1 667 UI de penicilina.
- Un miligramo de la sal potásica contiene 1 595 UI.
- Un miligramo de la sal procaínica tiene una equivalencia de 1 000 UI.
- Las penicilinas semisintéticas se estandarizan con base en su peso molecular.

Las unidades se calculan en función de la capacidad inhibitoria sobre la proliferación de una cepa oficial de *Bacillus subtilis*.

El aislamiento del núcleo básico de la penicilina ocurrió en 1957 y fue facilitado por las técnicas de cultivo de *Penicillium crysogenum*. Con ello se hizo posible la creación de compuestos con propiedades superiores a las de la penicilina G, como las penicilinas biosintéticas y semisintéticas.

Además de las penicilinas más conocidas existen otras de menor difusión comercial, entre las que destacan propicilina, tienamicina, carfecilina, bacampicilina, talampicilina, ciclacilina, epicilina, carindacilina, azlocilina, mezlocilina y piperacilina, consideradas todas de amplio espectro y de posible uso en la práctica veterinaria en el futuro.

Desde el punto de vista de su desarrollo, las penicilinas se clasifican en cuatro grupos:

- *Primera generación*: penicilina G, penicilina V, feneticilina y las resistentes a las penicilinasas, como meticilina, nafcilina, oxacilina, dicloxacilina y flucloxicilina.
- *Segunda generación o de amplio espectro*: ampicilina, amoxicilina y hetacilina.
- *Tercera generación o de amplio espectro mejorado*: ticarcilina, carbenicilina y bacampicilina.
- *Cuarta generación o amidinopenicilinas*: mezlocilina, piperacilina y azlocilina.

En el cuadro 11-1 se ilustra otra clasificación.

Propiedades fisicoquímicas

La penicilina es higroscópica, aunque la sal potásica lo es menos que la sódica o la cálcica y sufre hidrólisis de manera rápida. Existen preparaciones ya solubilizadas a las que se añaden diversos estabilizantes o conservadores. Es importante hacer énfasis en que uno de esos estabilizantes es la carboximetilcelulosa, que ha resultado capaz de generar reacciones de hipersensibilidad graves en bovinos, incluso letales.

Cuadro 11-1. Clasificación de las penicilinas

Naturales	Resistentes a penicilinasa	Aminopenicilinas	De amplio espectro
Penicilina G sódica	Cloxacilina	Ampicilina	Ticarcilina
Penicilina G potásica, procaínica y benzatínica	Dicloxacilina	Amoxicilina	Carbenicilina
Fenoximetilpenicilina V	Nafcilina	Hetacilina	Combinación con: Ácido clavulánico, sulbactam, bacampicilina o azlocilina
	Meticilina		
	Flucloxicilina		

Las penicilinas sufren un rápido deterioro de su potencia en presencia de ácidos o álcalis, y la mayoría son estables en soluciones amortiguadoras de fosfato y citrato con pH de 6-6.5. La velocidad con que se alteran las penicilinas en solución aumenta con la temperatura. Las soluciones inyectables se deben preparar poco antes de su administración, y las sales mantenerse en un ambiente fresco. Las soluciones y suspensiones disponibles en el mercado se deben almacenar en lugares frescos y protegidos de la luz solar. La mayor parte de los agentes oxidantes destruye con rapidez las penicilinas. Los agentes reductores ocasionan un efecto similar.

Cuando las penicilinas se combinan casi siempre se inactivan, pero existen algunas excepciones en las que se obtiene una mezcla estable, p. ej., ampicilina o amoxicilina combinadas con ácido clavulánico y algunas otras preparaciones en que se incorporan liposomas. Se recurre al blindaje para proteger la ampicilina y así poder combinarla con gentamicina.

Farmacodinámica

La pared de las bacterias está formada por cadenas poliméricas de peptidoglucanos compuestas de *N-acetil-glucosamina* y *ácido acetilmurámico,* unidas por puentes de pentaglicina, que dan la rigidez final a la pared. A estas unidades o bloques estructurales se les conoce como nucleótidos Park, en honor al investigador que los definió. La capa de peptidoglucano es mucho más gruesa en la pared celular de las bacterias grampositivas que en las gramnegativas, y esta pared está en constante recambio, a una tasa controlada por una enzima denominada autolisina, a su vez controlada por el ácido lipotecoico desde el interior de la bacteria. Los enlaces entre nucleótidos Park se ven interrumpidos por las denominadas proteínas fijadoras de penicilinas (PFP), y a esta proteína están asociadas enzimas responsables de la polimerización de los nucleótidos Park, carboxipeptidasa y transpeptidasa.

El mecanismo de acción planteado consiste en:

1. El acoplamiento inicial de las penicilinas ocurre a nivel de las PFP. Las características de las proteínas fijadoras de penicilinas varían en cada bacteria, y por eso pueden tener distintas afinidades hacia un fármaco, y a la vez cada una puede mediar una acción diferente. Algunos ejemplos son: transpeptidasas PFP-2 y PFP-3, transpeptidasa y carboxipeptidasa PFP-4 y carboxipeptidasas PFP-5 y PFP-6.
2. Después de que la penicilina se ha unido a sus receptores, se inhibe la reacción de transpeptidación, se evita la unión polimérica de los nucleótidos Park (unidades funcionales y estructurales de la membrana) y se bloquea la síntesis del peptidoglucano. La inhibición de la transpeptidación ocurre por el bloqueo de dos PFP (transpeptidasa y carboxipeptidasa). Hay que señalar que esta reacción acopla los nucleótidos Park para dar una tercera dimensión a la pared y que por su constitución química general se ha descrito como glucoproteína, peptidoglucano o, más correctamente, como glucosaminoglucano (fig. 11-1).
3. El resultado de la interrupción en la regeneración de la pared y de la inhibición del ácido lipotecoico, con la consecuente activación de enzimas autolíticas en la pared celular, es un desequilibrio de presiones que destruye a la bacteria. Por lo tanto, el concepto común de que las penicilinas inhiben la transpeptidación es incompleto, pues además de la existencia de este efecto, es primordial la inhibición del ácido lipotecoico, que existe en las bacterias como componente normal. Al inhibirse dicho ácido, queda sin control la enzima autolisina o hidrolasa mureínica y la pared bacteriana se degrada sin medida, por lo que el efecto de las penicilinas sobre las bacterias es considerado como bactericida, especialmente si se toma en cuenta que las bacterias sensibles llegan a tener una presión interna cinco a 15 atmósferas superior a la del medio que las contiene, con lo que las bacterias literalmente "estallan".
4. De estos mecanismos de acción se puede inferir por qué la penicilina actúa mejor en bacterias en crecimiento que están generando activamente su pared bacteriana. Aunque todas las penicilinas actúan de igual manera, algunas penicilinas semisintéticas como la ampicilina tienen la capacidad de generar efectos contra bacterias grampositivas y gramnegativas, ya que pueden difundirse a través de las capas externas adicionales que tienen casi todas las bacterias gramnegativas, mientras que la capacidad de difusión de la penicilina G por esta capa es muy limitada (fig. 11-2).

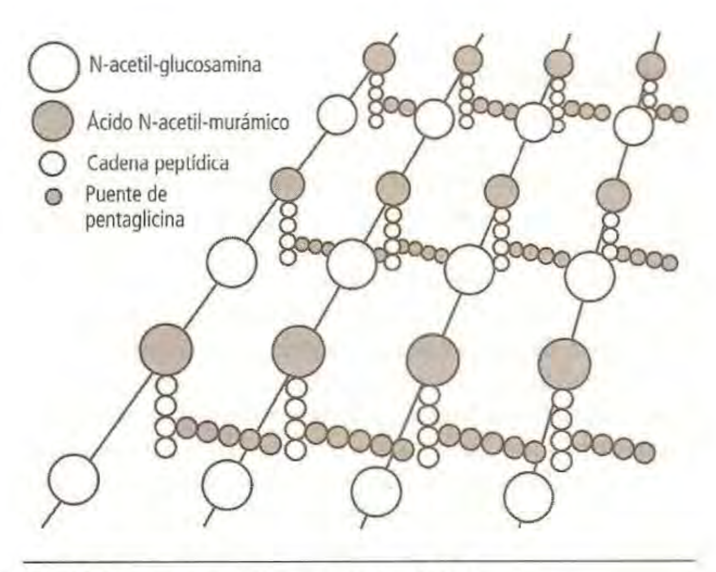


Fig. 11-1. Estructura de los nucleótidos de Park.

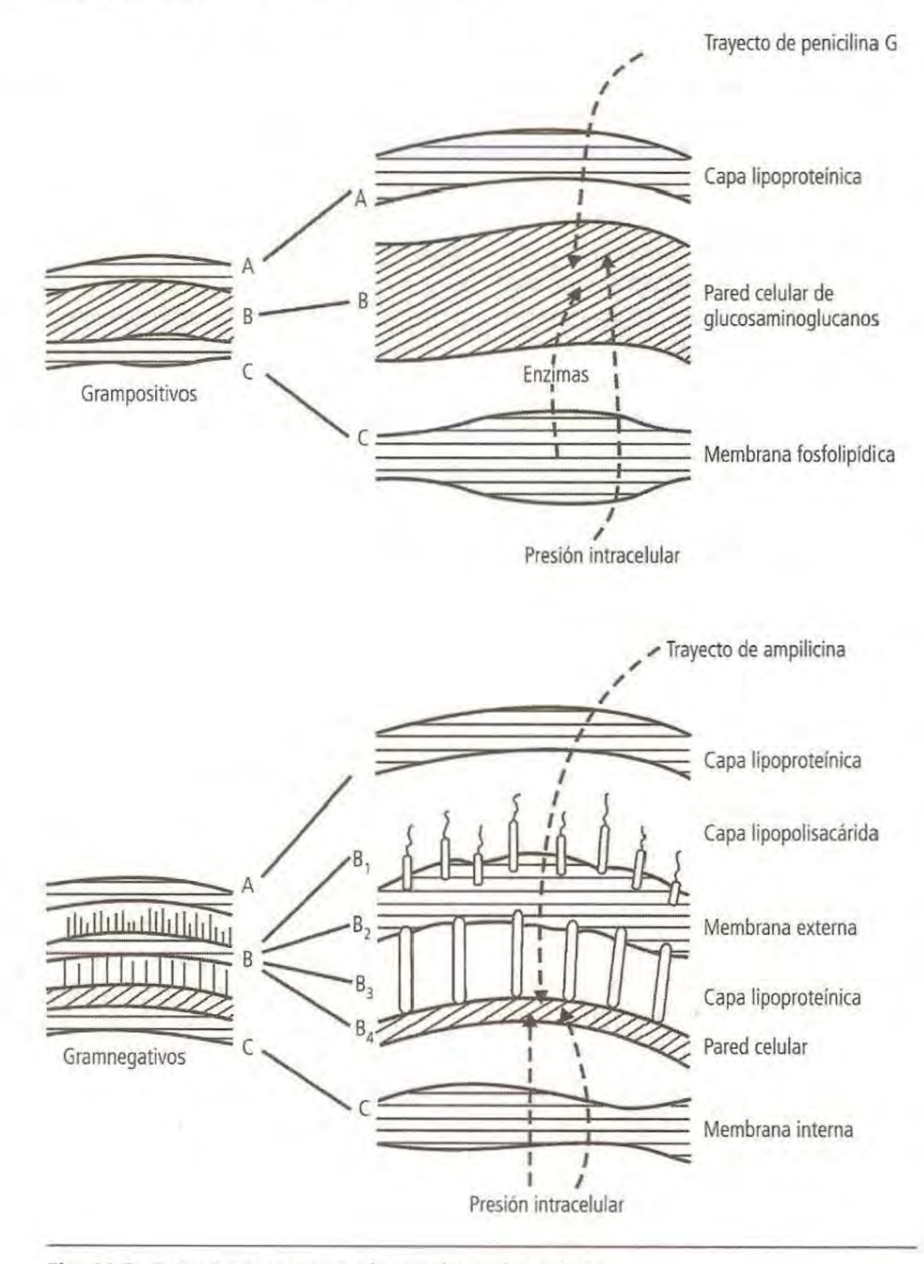


Fig. 11-2. Estructuras en torno a la membrana bacteriana.

Farmacocinética

Las penicilinas naturales sólo se administran por vía parenteral. Después de 30 min de su inyección por vía IM, las penicilinas alcanzan valores terapéuticos en sangre que son superiores a 0.03 µg/ml, aunque hay datos que aseguran la obtención de cifras terapéuticas en sólo 15 min. La cinética de absorción parenteral es similar en la mayoría de las penicilinas naturales o semisintéticas. Las penicilinas acidorresistentes, como la penicilina V o fenoximetilpenicilina, se pueden administrar por VO y siguen una cinética de absorción similar a la observada en la aplicación IM de las penicilinas en general, por lo que si se requieren valores más altos en sangre, debe recurrirse a la vía IV. Se ha demostrado que en bovinos y equinos, la administración de 20 000 UI/kg de penicilina G procaínica genera concentraciones plasmáticas mayores de las mencionadas. Se han aplicado dosis de 50 000 UI/kg o más y no se sobrepasa ese punto. La única forma de lograr concentraciones ligeramente superiores es disminuyendo el intervalo de dosificación y administrar las 20 000 UI, de preferencia en la tabla del cuello y de manera profunda. En perros se ha establecido que la bencilpenicilina G procaínica, sódica, potásica o benzatínica pueden administrarse por vía SC, con lo que se obtiene una cinética similar a la propia de la aplicación IM. Por la seguridad de esta vía para los propietarios, se puede recomendar en los casos en que se requiera un seguimiento de la terapia a base de penicilina G.

Definitivamente, la VO no se recomienda para las penicilinas naturales, debido a que se destruyen por el pH del estómago. Algunas penicilinas semisintéticas

han salvado este obstáculo; tal es el caso de penicilina V, fenoxietilpenicilina, oxacilina, cloxacilina, dicloxacilina, flucloxacilina, nafcilina, acidocilina, hetacilina, amoxicilina trihidratada y ampicilina trihidratada.

Los preparados constituidos por mezclas de penicilina procaínica y penicilinas cristalinas (penicilina G sódica y G potásica) por vía IM sólo alcanzan un máximo de 2.54 μg/ml en sangre; para lograr valores más altos se recomienda utilizar la misma dosis acortando el intervalo de dosificación.

No se ha comprobado que con la mezcla de las tres penicilinas (sódica-potásica, procaínica y benzatínica) se logren por vía IM valores altos y duraderos, y aunque existen preparaciones comerciales que así se publicitan, no se ha llevado a cabo un ensayo bien diseñado para demostrarlo. De hecho se ha demostrado que la bencilpenicilina no logra concentraciones terapéuticas en plasma ni en tejidos en bovinos o equinos. A pesar de esto, existen muchos preparados comerciales con dicha sal, combinada con penicilina G procaínica, lo cual seguramente reduce la eficacia clínica del tratamiento con penicilina G en grandes especies. Esto no aplica a cerdos, pequeños rumiantes o pequeñas especies. Adicionalmente, la administración de penicilina G benzatínica genera residuos en carne y leche hasta por un mes.

Las penicilinas naturales conservan su potencia en presencia de sangre, suero, pus y gran cantidad de bacterias; son útiles para combatir infecciones bacterianas sobreagudas, como endocarditis bacteriana aguda, septicemias, infecciones por *Streptococcus suis* de tipo meníngeo, etcétera.

El volumen de distribución (Vd) de las penicilinas varía de escaso a alto; p. ej., en bovinos y ovinos, la ampicilina tiene el mayor volumen de distribución, y bencilpenicilina, fenoximetilpenicilina y cloxacilina, el más bajo. Se dice que la bencilpenicilina G procaínica se equilibra entre plasma y tejidos en una proporción 1:1.

La penicilina G se absorbe con la misma cinética por vía IM o SC en el perro; en el gato se absorbe lentamente en las cavidades del cuerpo, como la cápsula de las articulaciones, y se absorbe mal en duodeno y mucosas.

Si no existe inflamación, las penicilinas atraviesan en pequeñas cantidades la barrera hematoencefálica, pero esas cantidades aumentan en casos de inflamaciones meníngeas. Sin embargo, el paso limitado de las penicilinas hace necesaria una dosis intratecal inicial para obtener valores adecuados, aunque se debe mencionar que el procedimiento puede causar colapso y muerte y sólo deben usarse preparados isoosmóticos elaborados para tal fin.

Estos fármacos se distribuyen en bajas concentraciones hacia los líquidos articulares, pleurales, pericárdicos y oculares; en el caso de sangre, hígado, bilis, piel, semen e intestino se producen altos valores de penicilina. En estudios con penicilina marcada con azufre radiactivo se encontró que la concentración del fármaco es constantemente más alta en riñones, aunque en ocasiones se iguala con la del hígado. La mayoría de las penicilinas logran concentraciones de 2-3 μg/ml en líquido ascítico. Cuando la penicilina G procaínica se administra parenteralmente a vacas con infecciones uterinas, se logran concentraciones altas en el útero, las cuales persisten durante todo el intervalo entre las dosis. Este mismo comportamiento no se ha demostrado en yeguas, en las que las concentraciones uterinas son mínimas.

Las penicilinas naturales no atraviesan la barrera placentaria o intestinal. Lo mismo puede decirse de su difusión al peritoneo y a través de la pleura, por lo que se recomienda aplicar inyecciones locales. En general, se acepta que las penicilinas se biotransforman tan poco que carece de importancia clínica profundizar sobre este aspecto, además de que la toxicidad es extremadamente baja.

Las penicilinas naturales se excretan en un 80% por vía renal y sin biotransformación. De este total, 20% se excreta por filtración glomerular y 80% mediante transporte tubular activo. Se sabe que el ser humano puede excretar sin problemas aproximadamente 1 000 000 UI/kg/h sin efectos colaterales. Aunque las penicilinas semisintéticas se unen a las proteínas plasmáticas en proporción variable, esto parece no ser determinante para su velocidad de excreción, ya que la cloxacilina se une en 20% a las proteínas plasmáticas, mientras que la ampicilina lo hace en 80% y ambas tienen vida media de 1.2 h. En neonatos, se eliminan lentamente porque éstos no poseen un desarrollo adecuado de su sistema renal de transporte de aniones orgánicos.

La vía de excreción renal no es la única que siguen todas las penicilinas. Existen excepciones notables, como la ampicilina, que tiende a acumularse en vesícula biliar y duodeno. Otros ejemplos incluyen la hectacilina, meticilina, etcétera.

Se sabe poco sobre el efecto de las penicilinas nuevas en animales. Por ejemplo, la bacampicilina tiene en seres humanos vida media de 45 min y la pivampicilina de 57.6 min, pero en veterinaria tienen valores desconocidos. Sin embargo, en función de las CMI (concentraciones mínimas inhibitorias) se han establecido intervalos de dosificación que se listan más adelante.

No se aconseja aplicar dosis superiores a 20 000 UI/kg de penicilina G procaínica en equinos, pues se pueden presentar efectos tóxicos debido al radical proteína. Los caballos son 20 veces más susceptibles a los efectos colaterales de la procaína, y llegan a presentar signos como temblores, excitación o convulsiones. Se ha estimado que hasta 90% de los informes de reacciones alérgicas o anafilácticas en equinos son en realidad reacciones generadas por la procaína. Esto es más común en el caso de preparados preconstituidos o presolubilizados, sobre todo cuando se exponen a una temperatura mayor de 50°C.

Espectro

El género *Pseudomonas* es particularmente resistente a la acción de las penicilinas naturales y también lo son algunas especies de *Proteus* (p. ej., *P. vulgaris*). En la actualidad se han desarrollado algunas nuevas opciones como *imipenem-astreonam*, con alta actividad contra estos géneros; pero debido a su alto costo, su uso en veterinaria es restringido. Las bacterias gramnegativas son poco sensibles a algunas penicilinas, ya que estos antibacterianos son incapaces de difundirse a través de las capas externas de este tipo de bacterias (cuadro 11-2).

Resistencia

Como ya se comentó, muchas bacterias gramnegativas son naturalmente resistentes a la penicilina G y a otras penicilinas, como las resistentes a las β-lactamasas, pues tales fármacos no pueden llegar a la pared de esos microorganismos. Otras bacterias son resistentes o adquieren resistencia debido a la producción de β-lactamasas, enzimas que atacan el núcleo β-lactámico. Estas lactamasas pueden ser específicas contra cefalosporinas, penicilinas o contra ambas. Las lactamasas se pueden transmitir vía plásmidos, y durante los últimos 40 años han mermado la capacidad antibacteriana de los compuestos β-lactámicos (betalactámicos). Sin embargo, es interesante mencionar que hay excepciones. El compuesto semisintético nuevo *mecilinam* posee la propiedad de actuar específicamente contra gramnegativos, además de que su efecto sobre la célula bacteriana difiere del de las otras penicilinas. Algunas bacterias desarrollan más fácilmente resistencia. Por ejemplo, 80% o más de los individuos de *Staphylococcus sp.* son resistentes. De tal suerte, la penicilina G sigue siendo la base del tratamiento de las estreptococosis causadas por *Streptococcus suis* y *S. agalactiae* en cerdos y bovinos, respectivamente.

Indicaciones y dosis

Debido a su baja toxicidad y a su farmacocinética, estudiada de manera incompleta, las penicilinas se administran en diferente dosis según la bacteria que se desea atacar.

Además de los usos lógicos inherentes al espectro de cada penicilina en particular, las siguientes son algunas

Cuadro 11-2. Espectro bacteriano de las penicilinas

Tipo	Espectro	Inactiva contra	Ejemplo
Penicilinas naturales	Grampositivas: *Staphylococcus sp., Streptococcus sp.* Grampositivas y gramnegativas: *Corynebacterium sp., Listeria monocytogenes, Pasteurella multocida, Haemophilus influenzae, Bacilus sp., Actinomyces sp.* Anaerobios grampositivos y gramnegativos: *Fusobacterium sp., Bacteroides sp., Clostridium sp.* Espiroquetas: *Leptospira sp. y Borrelia sp.*	*Pseudomonas* y *Proteus sp.*, así como productoras de β-lactamasas y enterobacterias	Penicilina G sódica, potásica, procaínica, benzatínica y las biosintéticas, como penicilina V
Aminopenicilinas	Además enterobacterias: *E.coli, Proteus mirabilis* y *Salmonella sp.*	*Pseudomonas sp., Bacteroides fragilis* y *Staphylococcus sp.*, productores de β-lactamasas	Amoxicilina, ampicilina, hetacilina, bacampicilina, pivampicilina
Penicilinas resistentes a β-lactamasas	Bacterias productoras de β-lactamasas resistentes a los grupos anteriores	–	Cloxacilina, dicloxacilina, meticilina, nafcilina y oxacilina
Penicilinas de amplio espectro	Bacterias grampositivas y gramnegativas: *E. coli, Shigella sp., Salmonella sp., Proteus sp., Pseudomonas sp., Klebsiella sp., Enterobacter sp., Citrobacter sp., Serratia sp.* y *Bacteroides fragilis*	–	Azlocilina, carbencilina, mezlocilina, piperacilina, ticarcilina

enfermedades sensibles al grupo de las penicilinas: actinomicosis, ántrax, espiroquetosis, todas las clostridiasis (septicemia hemorrágica, carbunco sintomático, edema maligno), abscesos producidos por *Corynebacterium sp.*, *Streptococcus sp.*, *Staphylococcus sp.*, *Proteus sp.* (de éste sólo algunas especies, p. ej., *P. mirabilis*), *Actynobacillus sp.*, *Fusobacterium sp.* y *Bacteroides melaninogenicus* (pero lo recomendable en el caso de un absceso es desbridar y lavar con agua oxigenada sin aplicar antibióticos, debido a la poca penetración de las penicilinas y a la hiperosmolaridad del medio), pielonefritis bovina, mastitis por microorganismos sensibles (*Streptococcus sp.*), leptospirosis en perros, listeriosis, nocardiosis (excepto mastitis por *Nocardia*, que no debe tratarse; es causa de desecho), enfermedades producidas por *Pasteurella sp.*, vibriosis, tétanos, gurma y meningitis en cerdos por *Streptococcus suis* tipo 2.

En el caso de las penicilinas de amplio espectro, muchas infecciones por grampositivos o gramnegativos responden al tratamiento con amoxicilina-ácido clavulánico, ampicilina-sulbactam, o viceversa. También se han tratado con este tipo de antibióticos salmonelosis (amoxicilina y ampicilina), colibacilosis e infecciones por *Pseudomonas sp.* o *Proteus sp.* (carbenicilina, imipenem-astreonam, azlocilina).

Efectos adversos

Las penicilinas tienen baja toxicidad, aunque es importante señalar que es probable enfrentarse a una reacción alérgica con cualquiera de ellas. Los signos de esa reacción van desde urticaria, diarrea, edema generalizado y otros signos que no amenazan la vida del paciente, hasta choques anafilácticos agudos de consecuencias fatales. Por ello, no está de más recomendar que se lleve a cabo una prueba de sensibilidad cutánea previa a la aplicación de medicamentos por vía parenteral y que se tenga en cuenta este problema al dosificar penicilinas por VO. Además de suspender el tratamiento, se recomienda la terapéutica de mantenimiento o apoyo correspondiente, que incluye el uso de glucocorticoides, antihistamínicos, hidratación, broncodilatadores, antidiarreicos, etcétera.

Para un esquema de urgencia por anafilaxia con broncoespasmo, se recomienda la inyección subcutánea de adrenalina, 14 μg/kg (dosis que se repite si es necesario) y un glucocorticoide, p. ej., succinato sódico de dexametasona a dosis de 2-5 mg en pequeñas especies y 10-20 mg en grandes especies, ambas por vía intravenosa.

Se debe evitar la administración de penicilinas oleosas en caballos, por la posibilidad de prolongar las reacciones de hipersensibilidad.

En seres humanos, 20% de los pacientes alérgicos a penicilinas lo son también a las cefalosporinas.

Interacciones

La actividad de las penicilinas puede verse afectada por diversos factores, p. ej., la presencia de metales pesados como cobre, mercurio, hierro y zinc, los cuales alteran al anillo de tiazolidina de su molécula.

También se pueden considerar antagonistas de la penicilina los grupos alcohólicos y tiol. Por ello, la recomendación es que no se mezclen las penicilinas con ningún otro medicamento, y que se adopten medidas muy estrictas para seleccionar el diluyente. En el caso del agua para dilución, debe estar desionizada y estéril. Es importante recordar que la penicilina G y virtualmente todos los β-lactámicos se degradan rápidamente en cuanto entran en contacto con el agua.

La limitación para el uso de algunas penicilinas se debe a que se inactivan por acción de las β-lactamasas, pero se tienen excelentes resultados con los fármacos inhibidores de estas enzimas, como tienamicina, sulbactam y ácido clavulánico (producido por *Streptomyces clavuligerus*).

Cuando las penicilinas se administran VO, la presencia de alimento o de medicamentos antiácidos limita su absorción. Así,

- La neomicina bloquea la absorción de penicilinas por vía oral.
- La acción bacteriostática de antibióticos aminoglucósidos y cloranfenicol, eritromicina y tetraciclinas antagoniza el efecto de las penicilinas.
- El ácido acetilsalicílico, la indometacina y la fenilbutazona incrementan la concentración sérica de las penicilinas, debido a que las desplazan de sus sitios de unión a la proteína plasmática y a que compiten por su transportador activo a nivel renal.

Tiempo de retiro

La penicilina interfiere en la transformación de la leche en otros derivados; por ejemplo, su acción inhibitoria sobre bacterias coagulantes de la leche impide la elaboración de quesos.

Es importante que el médico veterinario evite que se comercialice leche de vacas tratadas con β-lactámicos cuando no se ha respetado el tiempo de retiro de la ordeña. Aunque en muchas compañías grandes se realizan pruebas para verificar que no existan residuos, gran parte de la leche que se consume en México no está vigilada. Las consecuencias para la salud pública incluyen el desarrollo de resistencias y la sensibilización de sujetos susceptibles a reacciones alérgicas, incluso anafilácticas.

Las pruebas de verificación de la presencia de β-lactámicos que se expenden comercialmente se realizan en

la misma granja y son tan sensibles, que pueden detectar la presencia de 10 ng/ml de algún β-lactámico, como en el caso de las pruebas denominadas SNAP.

Penicilinas naturales

Se obtienen a partir de los cultivos de *Penicillium chrysogenum*. Sólo la penicilina G y la V se utilizan clínicamente. La penicilina G se encuentra disponible en forma de las sales sódica, potásica, benzatínica y procaínica. Las sales de Na^+ y K^+ son solubles en agua, mientras que las benzatínicas y procaínicas son menos solubles. La penicilina V se encuentra en forma de sal potásica.

Farmacocinética

Después de su absorción de aquellos sitios donde se ha aplicado por vía IM o SC, la penicilina G tiene buena distribución, y queda en una conveniente proporción 1:1 entre plasma y tejidos. La absorción en meninges es mayor cuando se encuentran inflamadas o cuando el fármaco se administra junto con probenecid. En la mayoría de las especies la unión a proteínas es cercana al 50%. Se elimina principalmente por la orina por filtración glomerular (80%) y secreción tubular (20%). En la mayoría de las especies la vida media de eliminación es muy rápida: 1 h o menos. Su gran capacidad excretora en los animales hace que se comporte como un fármaco de primer orden.

Indicaciones y dosis

En ninguna especie se utiliza la VO para las penicilinas G, ya que son destruidas por el pH del estómago y porque en los herbívoros alteran el metabolismo bacteriano.

Aves: es poco común el uso de penicilina G, principalmente porque los microorganismos patógenos sensibles a este medicamento son pocos y de rara ocurrencia, además de que la vía parenteral exige mucha manipulación. No obstante, se le ha usado en casos de enteritis ulcerosa por *Clostridium colinum* o en la dermatitis necrótica del ala por *Staphylococcus sp.*

Cerdos: se utiliza penicilina G inyectable para el control de *Streptococcus suis*, y penicilina V en el alimento para el control de estreptococosis. En cerdas se ha identificado la muerte embrionaria luego de la aplicación de penicilina G, posiblemente como reacción anafiláctica.

Rumiantes: es útil para el tratamiento del ántrax y actinomicosis.

Caballos: se emplea para tratar gurma.

Perros y gatos: se usa como profiláctico en cirugías. Si es posible se prefiere su administración antes de la cirugía y durante varios días después. Dado su espectro contra grampositivos, en ocasiones se le asocia con algún antibacteriano de espectro gramnegativo.

Tiempo de retiro

Las penicilinas se pueden administrar por vía intramamaria para el tratamiento de la mastitis, pero la presencia de residuos en leche es un problema de salud pública y para la elaboración de productos lácteos. Debido a esto, resulta de suma importancia el vehículo utilizado para la infusión intramamaria, porque en parte determina el tiempo de retiro de la ordeña; p. ej., si se usa un vehículo muy liposoluble, permanecerá por más tiempo en la ubre que una presentación con vehículo acuoso. El primero está indicado en el secado de las vacas y el segundo en la presentación clínica de mastitis. Se debe recordar que con una aplicación a un cuarto mamario se logra suficiente absorción y distribución para contaminar la leche de los otros tres cuartos.

La penicilina G sódica y la potásica se absorben por vía intrauterina, dando lugar a residuos detectables en leche durante un mínimo de 12 h; si se aplicó penicilina G procaínica, los residuos permanecerán como mínimo unas 36 h. Cuando esta leche se da a los becerros, se requerirán 24 h de retiro de ordeña para la eliminación de residuos de penicilina a un nivel aceptable para esta especie. Si se quiere usar la leche para consumo humano, se deberá retirar a las vacas cinco a siete días de la ordeña y realizar pruebas de detección de β-lactámicos en leche.

Penicilina G sódica

El nombre químico de la penicilina G sódica es [2S-(2α,5α,6β)]-3,3-dimetil-7-oxo-6-[(fenilacetil)amino]-4-tia-1-azabiciclo[3.2.0]heptano-2-ácido carboxílico sal monosódica. Su fórmula condensada es $C_{16}H_{17}N_2NaO_4S$ y tiene peso molecular de 356.3 Da. Es muy soluble en agua, en soluciones isotónicas de NaCl, de glucosa, en alcohol, glicerol y en otros alcoholes primarios. Es prácticamente insoluble en acetona y éter. Puede precipitarse en presencia de iones metálicos. La forma inyectable se puede almacenar a una temperatura de 15-30°C, y una vez reconstituida puede permanecer estable hasta por 24 h a temperatura ambiente y por siete días si se mantiene refrigerada a 2-8°C. La potencia de la penicilina G sódica se expresa en términos de unidades; una UI equivale a 0.6 μg (0.0005988 mg) de penicilina, por lo que 1 mg de pencilina sódica equivale a 1 670 UI (fig. 11-3).

$C_6H_5CH_2CONH$ ... CH_3, CH_3, $COO^- Na^+$

Fig. 11-3. Fórmula estructural de la penicilina G sódica.

Cuadro 11-3. Algunos datos farmacocinéticos de la penicilina G sódica en varias especies			
Especie	Vd (L/kg)	Depuración (ml/kg/min)	Vida media de eliminación
Perros	0.16	3.6	0.50
Caballos	0.65	8.5	0.88
Bovinos	–	–	0.50

Farmacocinética

La penicilina G sódica, cuando se administra por vía IM, se absorbe rápidamente, y alcanza una concentración máxima en 20 min. El Vd es de 0.16-0.65 L/kg. Para obtener concentraciones muy altas y constantes de penicilina, se recomienda la infusión continua por vía IV, a razón de 50 000-100 000 UI/kg/4-6 h. Debe cuidarse que la carga de sodio no altere la función cardiaca (cuadros 11-3 y 11-4).

Interacciones

Los fármacos y soluciones compatibles con la penicilina G sódica son: dextrosa al 5%, cloruro de Na^+ al 0.9%, cloruro y gluconato de Ca^{2+}, succinato sódico de cloranfenicol, clorhidrato de cimetidina, fosfato de clindamicina, colistimetato sódico, clorhidrato de difenhidramina, succinato sódico de hidrocortisona, sulfato de kanamicina, meticilina sódica, nitrofurantoína sódica, sulfato de polimixina B, fosfato sódico de prednisolona, clorhidrato de procaína, clorhidrato de verapamil.

Los fármacos y soluciones incompatibles con la solución inyectable de penicilina G sódica son: anfotericina B, sulfato de bleomicina, cefalotina sódica, clorhidrato de clorpromazina, heparina sódica, clorhidrato de hidroxicina, clorhidrato de lincomicina, succinato sódico de metilprednisolona, clorhidrato de tetraciclina y de oxitetraciclina, cloruro de potasio, mesilato de proclorperazina, clorhidrato de prometazina, vitaminas del complejo B, ácidos, metales pesados, glicerol, resorcinol, óxido de zinc, efedrina, yodo y productos yodados, así como con agentes oxidantes.

La compatibilidad depende de factores como pH, concentración, temperatura y diluyente utilizado.

Tiempo de retiro

Las penicilinas sódica y potásica también se absorben por vía intrauterina y dan lugar a residuos detectables en leche durante 12 h como mínimo. Sin embargo, basta un solo día para eliminar los residuos y poder reincorporar al animal a la ordeña. En otros países se requieren cinco a seis días de retiro de rastro.

Penicilina G potásica

Su nombre químico es [2S-(2α,5α,6β)]-6-[[[(3-cloro-2-butanil)tio]acetil]amino]-3,3-dimetil-7-oxo-4-tia-1-azabiciclo[3.2.0]heptano-2-ácido carboxílico sal monopotásica-γ-clorocrotil-mercapto-metilpenicilina potásica. Su fórmula condensada es $C_{14}H_{18}ClKN_2O_4S_2$ (fig. 11-4). Tiene peso molecular de 416.99 Da. La penicilina G potásica se encuentra en forma de polvo blanco cristalino, y tiene olor y sabor desagradables. Es muy soluble en agua y menos en alcohol. La forma inyectable se puede almacenar en lugares con temperatura de 15-30°C; una vez reconstituida puede permanecer estable hasta por 24 h a temperatura ambiente, y por siete días si se mantiene refrigerada a 2-8°C. La penicilina G potásica se debe proteger del calor. Equivalencia: 1 mg de la sal potásica = 1 595 UI.

Farmacocinética

Con la administración de 50 000-100 000 UI/kg/4-6 h de penicilina G potásica por vía IV, se obtienen valores

Cuadro 11-4. Indicaciones y dosis de la penicilina G sódica en varias especies			
Especie	Dosis	Vía	Indicaciones
Perro	20 000-55 000 UI/kg/6-8 h 25 000 UI/kg/6 h	IV, IM, SC IV	Infecciones por bacterias sensibles a la penicilina. Neumonía bacteriana, infecciones de vías respiratorias superiores, pierna negra, heridas infectadas. En gatos: infecciones urinarias (dosis altas). La administración IV rápida puede causar signos neurológicos e hipersensibilidad en algunos animales
Gato	20 000-55 000 UI/kg/6-8 h	IV, IM, SC	
Caballo	22 000-60 000 UI/kg/6 h	IV	

Fig. 11-4. Fórmula estructural de la penicilina G potásica.

Cuadro 11-5. Algunos datos farmacocinéticos de la penicilina G potásica en varias especies

Especie	Vd (L/kg)	Depuración (ml/kg/min)	Vida media de eliminación
Perros	0.16	3.6	0.50
Caballos	0.65	8.5	0.88
Bovinos	–	–	0.50

altos y constantes. Se debe tomar en cuenta que una sobrecarga de K^+ puede alterar la función cardiaca, al grado de producir aplanamiento de las ondas del electrocardiograma y paro cardiaco en diástole (cuadros 11-5 y 11-6).

Cuando se administra por VO se absorbe escasamente, como resultado de una rápida hidrólisis. Cuando se administra después del alimento, la biodisponibilidad es de 15-30%. Por vía IM, se absorbe rápidamente y alcanza una concentración máxima en 20 minutos.

Interacciones

Los siguientes fármacos son compatibles con la penicilina G potásica: ácido ascórbico inyectable, cloruro y gluconato de Ca^{2+}, cefapirina Na^+, clorhidrato de cimetidina, fosfato de clindamicina, colisitimetato sódico, corticotropina, dimenhidrato, clorhidrato de difenhidramina, succinato sódico de hidrocortisona, sulfato de kanamicina, clorhidrato de lidocaína, meticilina sódica, succinato sódico de metilprednisolona, nitrofurantoína sódica, sulfato de polimixina B, cloruro de potasio, fosfato sódico de prednisolona, clorhidrato de procaína, sulfisoxazol y clorhidrato de veparamil.

Los fármacos incompatibles con la penicilina G potásica son: sulfato de amikacina, aminofilina, cefalotina sódica, clorhidrato de clorpromazina, clorhidrato de dopamina, heparina sódica, clorhidrato de hidroxicina, clorhidrato de lincomicina, clorhidrato de metoclopramida, clorhidrato de oxitetraciclina, pentobarbital sódico, mesilato de proclorperazina, clorhidrato de prometazina, bicarbonato de Na^+, clorhidrato de tetraciclina y complejo de vitamina B.

Tiempo de retiro

La penicilina G potásica también se absorbe por vía intrauterina, dando lugar a residuos detectables en leche por 12 h como mínimo. Para carne de cerdos y bovinos se recomiendan seis días de retiro, y para leche, 24 h. Existe un preparado comercial en forma de polvo que se administra en agua de bebida a pavos, y en su caso se recomienda un día de retiro (no se debe utilizar en pavas productoras de huevo).

Penicilina G procaínica

Su nombre químico es [2S-(2α,5α,6β)]-3,3-dimetil-7-oxo-6-[(fenilacetil)amino]-4-tia-1-azabiciclo[3.2.0] heptano-2-ácido carboxílico compuesto con 2-(dietilamino) etil-4-aminobenzoato monohidrato y 2-(dietilamino)etil-*p*-monohidrato aminobenzoato (1:1). Su fórmula condensada es $C_{29}H_{38}N_4O_6SH_2O$. Tiene peso molecular de 588.73 Da. La penicilina G procaínica se encuentra en forma de polvo cristalizado muy fino. La suspensión inyectable comercialmente disponible se encuentra en un medio amortiguado con citrato de Na^+ y tiene pH de 5-7.5. Como agente conservador se utilizan metilparabeno y propilparabeno. La penicilina G procaínica ya reconstituida se debe almacenar en lugares con temperatura de 2-8°C hasta por siete días y no se debe congelar. Su potencia también se expresa en términos de unidades: 1 mg de penicilina G procaínica equivale a 900-1 050 UI.

Farmacocinética

La absorción y excreción de las penicilinas se puede retardar si se aplican con penicilina G procaínica o dilu-

Cuadro 11-6. Indicaciones y dosis de penicilina G potásica en varias especies

Especie	Dosis	Vía	Indicaciones
Perro	20 000-55 000 UI/kg/6-8 h 25 000 UI/kg/6 h	IV, IM, SC IV	Infecciones por microorganismos sensibles. Neumonía bacteriana, infecciones de vías respiratorias superiores. Pierna negra (dosis altas). La administración IV rápida puede causar signos neurológicos e hipersensibilidad en algunos animales
Gato	20 000-55 000 UI/kg/6-8 h	IV, IM, SC	
Caballo	22 000-60 000 UI/kg/8 h	IV	

Cuadro 11-7. Algunos datos farmacocinéticos de la penicilina G procaínica en varias especies

Especie	Vd (L/kg)	Depuración (ml/kg/min)	Vida media de eliminación
Perros	0.16	3.6	0.50
Caballos	0.65	3.6	0.88
Ovinos	–	–	1.42

yendo la sal en vehículos oleosos como el monoestearato de aluminio. Dada su tasa de absorción, alcanza valores terapéuticos hasta 3-4 h después de su inyección por vía IM o SC. En caballos, con una dosis de 20 000 UI/kg dos veces al día se produce una concentración promedio en plasma de 0.5 a 0.7 µg/ml. Si se aplica cada 8 h, el valor máximo será de 2.54 µg/ml, y si esta dosis se aplica cuatro veces, se lograrán concentraciones pico ligeramente más altas. No se deben administrar dosis mayores de 20 000 UI/kg de peso en una sola aplicación. Este procedimiento pone al paciente en peligro de una reacción al radical procaína. Por otro lado, no se logran concentraciones mayores a las señaladas, ni mayor tiempo que permita alargar el intervalo de dosificación (cuadros 11-7 y 11-8).

La penicilina G procaínica se hidroliza a nivel de la unión con la procaína y se convierte rápidamente a penicilina G después de su administración IM. La concentración es mucho más baja que la que se alcanza con la penicilina G sódica o potásica, pero su efecto es más prolongado y dependiendo de la gravedad del caso se pueden aplicar cada 6, 8, 12 o hasta 24 h, aunque este último intervalo es demasiado prolongado para la mayoría de las especies.

Efectos adversos

En caballos, existe el peligro adicional de inducir toxicosis con penicilina procaínica, ya que esta especie tiene capacidad limitada de biotransformar la procaína, por actividad deficiente de las seudocolinesterasas plasmáticas. Esto puede dar como resultado una reacción de excitación, temblores, taquicardia y convulsiones. Esto se confunde con hipersensibilidad, pero es mucho más común que la anafilaxia.

La penicilina G procaínica no se debe administrar vía IV debido a los efectos sistémicos, principalmente cardiacos, que puede ocasionar. Los preparados preconstituidos contienen vehículos que logran generar reacciones de hipersensibilidad, p. ej., carboximetilcelulosa en bovinos. Además, existen muchas calidades comerciales, y dada la dificultad para mantener su estabilidad, pueden perder potencia fácilmente. Se recomienda usar en polvo para diluir.

Interacciones

Se le puede encontrar combinada con dihidroestreptomicina, estreptomicina o novobiocina, y está disponible en presentaciones inyectable e intramamaria. Otras combinaciones como penicilina G + ketamina requieren de tecnología farmacéutica, pues de manera directa son incompatibles. Asimismo, dada la gran cantidad de incompatibilidades de la penicilina procaínica, se recomienda que no se le mezcle con ningún otro medicamento.

Tiempo de retiro

La persistencia de penicilina en la leche es un problema de salud pública que hace necesario recomendar que se retire de la ordeña al ganado tratado, por lo menos durante una semana posterior a la última inyección de penicilina G procaínica; en algunos países se extiende el periodo a 14 días.

La penicilina G también se absorbe por vía intrauterina, dando lugar a residuos detectables en leche por 36 h como mínimo si se aplicó penicilina G procaínica. Cuando esta leche se da a los becerros, se requerirán 24 h de retiro para la eliminación de residuos de penicilina.

Para bovinos de carne el tiempo de retiro de la penicilina G procaínica es de siete días, para ovinos es de

Cuadro 11-8. Indicaciones y dosis de la penicilina G procaínica en varias especies

Especie	Dosis	Vía	Indicaciones
Caballo	20 000-100 000 UI/kg/12 h	IM	Infecciones por bacterias sensibles, queratoconjuntivitis infecciosa bovina, neumonía bacteriana, infecciones de vías respiratorias superiores, pierna negra, profilaxis en cirugías, control de mastitis por *Streptococcus sp.*, control de *S. suis*, leptospirosis en perros, gurma en equinos, etc.
Bovino	10 000-66 000 UI/kg/12-24 h 300 mil UI/cuarto	IV, SC Intramamaria	
Cerdo	40 000 UI/kg/día	IM	
Perro	20 000-35 000 UI/kg/12-24 h	IM, SC	
Gato	20 000-35 000 UI/kg/12-24 h	IM, SC	
Pavo	100 mg/kg	IM	Combinación G procaínica/benzatínica

Cuadro 11-9. Indicaciones y dosis de penicilina G benzatínica en varias especies

Especie	Dosis	Vía	Indicaciones
Caballo	50 000 UI/kg/48-72 h	IM	Infecciones por microorganismos extremadamente sensibles
Bovino	10 000-66 000 UI/kg/48-72 h	IV, SC	
Perro	40 000-50 000 UI/kg/5 días	IM	
Gato	40 000-50 000 UI/kg/5 días	IM	
Pavo	100 mg/kg	IM	

ocho días y para cerdos es de seis días. El tiempo de retiro para leche es de siete días en México y hasta 14 días en otros países.

Se recomienda no exceder los siete días de tratamiento en bovinos, cerdos y ovinos, y de cinco días en vacas lecheras.

Con la administración de 15 000 UI/kg/día/3 días vía IM de penicilina G procaínica no se encuentran residuos en:

- hígado con un día de retiro
- grasa y músculo con dos días
- plasma con cuatro días
- piel después de cinco días
- riñón y sitio de aplicación con ocho días

Asimismo, con dosis de 66 000 UI/kg/día no se encontraron residuos en:

- hígado en dos días
- grasa en tres días
- músculo, piel y plasma en siete días

Se menciona que un tiempo de retiro de 10 días es suficiente para bovinos de carne cuando se administra una dosis de 20 000 UI/kg/12 h, y para leche ese tiempo es de tres días.

Penicilina G benzatínica

La penicilina G benzatínica es la sal benzatínica tetrahidratada de la penicilina G. *In vivo* se hidroliza dando lugar a penicilina G. Es un polvo cristalino de color blanco, sin olor. Su nombre químico es [2S-(2α,5α,6β)]-3,3-dimetil-7-oxo-6-[(fenilacetil)amino]-4-tia-1-azabiciclo[3.2.0]heptano-2-ácido carboxílico compuesto con N,N'-bis(fenilmetil)-1,2-etanodiamina; penicilina G compuesta con N,N'-dibenciletilendiamina (2:1). Su fórmula condensada es $C_{48}H_{56}N_6O_8S_2$. Tiene peso molecular de 909.14 Da y contiene C 63.41%; H 6.21%; N 9.24%; O 14.08%; S 7.05%.

La suspensión inyectable comercialmente disponible se encuentra amortiguada con citrato de Na^+ y tiene pH de 5-7.5. Como conservadores se utilizan metilparabeno y propilparabeno. La penicilina G benzatínica se debe almacenar en lugares con temperatura de 2-8°C. Un miligramo de penicilina G benzatínica es equivalente a 1 090-1 272 UI.

Farmacocinética

La absorción y excreción de las penicilinas se retarda si se aplica penicilina G benzatínica. La absorción de esta penicilina no alcanza valores terapéuticos. De hecho, en opinión de los autores, la penicilina G benzatínica tiene duración tan larga y brinda valores plasmáticos tan pequeños que constituye más bien un problema para el control de residuos que una opción terapéutica, ya que a las dosis usuales no brinda concentraciones plasmáticas por arriba de las CMI de la mayoría de los microorganismos sensibles (cuadro 11-9).

Tiempo de retiro

Para vacas productoras de leche se recomienda un tiempo de retiro de 20-30 días, aunque esto depende de la técnica analítica. Para la FDA, la tolerancia es de cero residuos, y por lo tanto no se recomienda su uso o se ha especulado sobre el tiempo de retiro señalado. Para bovinos de carne ese tiempo es de 30 días.

La combinación de penicilina benzatínica/procaínica se puede utilizar en caballos, perros, gatos, cerdos y bovinos. En este sentido, cada país ha establecido sus propios tiempos de retiro de conformidad con las instrucciones de los formuladores (cuadro 11-10).

Penicilinas biosintéticas. Penicilina V

La penicilina V es una penicilina natural, mejor considerada dentro del grupo de las penicilinas biosintéticas, que se diferencian de las llamadas semisintéticas por el medio en que se reproduce el hongo que las produce. La penicilina V se produce a partir de *Penici-*

Cuadro 11-10. Tiempos de retiro de la penicilina G benzatínica en varios países

País	Especie	Tiempo de retiro (días)
Inglaterra	Bovino, ovino y cerdo	60
	Vaca (leche)	3
Australia	Bovino, ovino y cerdo	60
	Vaca (leche)	3
Irlanda	Bovino, ovino, cerdo	14
	Vaca (leche)	5
Nueva Zelanda	Bovino, ovino, cerdo	14-30
	Vaca (leche)	4-5
Estados Unidos	Bovino	30
	Vaca (leche)	No recomendada

llium chrysogenum y se encuentra disponible comercialmente en forma de sales potásica, sódica o cálcica y con cationes orgánicos como benzatina e hidrabamina. Su nombre químico es [2S-(2α,5α,6β)]-3,3-dimetil-7-oxo-6-[(fenoxiacetil)amino]-4-tia-1-azabiciclo[3.2.0]heptano-2-ácido carboxílico-6-ácido fenoxiacetamido-penicilánico (fig. 11-5). Su fórmula condensada es $C_{16}H_{18}N_2O_5S$ y tiene peso molecular de 350.40 Da. Es un polvo blanco cristalino sin olor, muy soluble en agua y escasamente en alcohol. Es prácticamente insoluble en aceites vegetales. Las tabletas y el polvo para preparar soluciones de uso oral se deben almacenar en lugares con temperatura entre 15-30°C, y la forma inyectable, después de reconstituirla, se debe almacenar a temperatura de 2-8°C, con lo que puede permanecer estable hasta por 14 días.

La penicilina V posee en su fórmula un grupo fenoximetilo que le imparte mayor estabilidad en medios ácidos, pero tiene actividad antibacteriana casi idéntica a la de la penicilina G. La administración por VO se utiliza principalmente en seres humanos, en pequeñas especies y en cerdos como premezcla. Un miligramo de penicilina V potásica equivale a 1 380-1 610 UI.

Fig. 11-5. Fórmula estructural de la penicilina V.

Farmacocinética

La penicilina V es ligeramente menos activa que la penicilina G, pero tiene características que le permiten una buena absorción después de su administración por VO, por lo que se convierte en una buena opción para el tratamiento de infecciones moderadas en animales monogástricos.

La farmacocinética es muy similar a la de la penicilina G con excepción de la biodisponibilidad y el porcentaje de fármaco que se une a proteínas plasmáticas, ligeramente superiores. La penicilina V es significativamente más resistente a la catalización ácida que desactiva el fármaco. La biodisponibilidad en becerros es de sólo 30%, pero estudios realizados en perros y caballos han demostrado que se logran concentraciones séricas considerables cercanas a su nivel pico a los 2 µg/ml a dosis de 10-15 mg/kg/2-3 veces al día. En perros se ha demostrado que cuando se administran a animales que han comido, la tasa de absorción disminuye. Se elimina por la orina. La vida media de eliminación es menor de 1 h en animales con función renal normal, y en caballos llega a ser de hasta 3½ horas.

Indicaciones y dosis por VO

La actividad bacteriana de la penicilina V es igual que la de la penicilina G y, por ende, eficaz contra microorganismos grampositivos. Se recomienda para tratar infecciones moderadas ya controladas por el tratamiento parenteral, y se sugiere que una dosis de 15 000 UI/kg o de 8-10 mg/kg/8 h es efectiva. Se debe administrar al menos 1 h antes de las comidas o 2 h después.

Perros y gatos: 6-12 mg/kg/6-8 horas.

Caballos: 66 000 U/kg/6-8 h o 41 mg/kg, con lo que se alcanzan concentraciones hasta de 0.1 µg/ml; es eficaz contra *Streptococcus sp.*

Cerdos: existen presentaciones que se agregan al alimento a razón de 200-300 g/ton.

Tiempo de retiro

Un solo día en cerdos a razón de 200 g de penicilina V potásica/ton de alimento.

Penicilinas semisintéticas resistentes a la β-lactamasa

Las penicilinas semisintéticas resistentes a las β-lactamasas también se conocen con el nombre de isoxazolilpenicilinas. Son fármacos que al haberse modificado son

Fig. 11-6. Fórmula estructural de la oxacilina.

más estables en medios ácidos, por lo que se pueden administrar por VO. La administración por las vías IM, IV, intrauterina, intraarticular, intrapleural e intramamaria también es muy eficaz. En este grupo se encuentran oxacilina, cloxacilina, dicloxacilina, meticilina, flucloxacilina, nafcilina, acidocilina y mecilinam.

Farmacocinética

Después de su absorción todas las penicilinas isoxazólicas se unen a proteínas plasmáticas y se metabolizan parcialmente en el organismo. Atraviesan la barrera placentaria y se pueden encontrar en la glándula mamaria. La principal vía de eliminación es la urinaria, pero se pueden detectar pequeñas cantidades en bilis.

Oxacilina

La oxacilina es una isoxazolilpenicilina que se encuentra en forma de polvo cristalino, sin olor o con un olor muy ligero. Su nombre químico es [2S-(2α,5α,6β)]-3,3-dimetil-6-[[(5-metil-3-fenil-4-isoxazolil)carbonil] amino]-7-oxo-4-tia-1-azabiciclo[3.2.0]heptano-2-ácido carboxílico (fig. 11-6). Su fórmula condensada es $C_{19}H_{19}N_3O_5S$ y tiene peso molecular de 401.44 Da. Es soluble en agua y tiene pKa de 2.8. Un miligramo de oxacilina sódica contiene entre 815 y 950 µg de oxacilina. Debe mantenerse en lugares con temperatura de 15-30°C. Una vez reconstituida se debe mantener en refrigeración y desechar el producto antes de siete días. A temperatura ambiente permanece estable por tres días.

Farmacocinética

La oxacilina es resistente al medio ácido del estómago, pero su absorción es parcial. Por vía IM se absorbe rápidamente y alcanza una concentración máxima en 30 min. Se distribuye hacia pulmones, riñones, hueso, bilis y líquidos pleural, sinovial y ascítico. El Vd en el perro es de 0.3 L/kg. Se distribuye poco hacia el tejido nervioso, pero las meninges inflamadas facilitan su absorción. Casi 89-94% se une a proteínas plasmáticas. Se metaboliza parcialmente y se convierte en compuestos inactivos, los cuales se eliminan en la orina por medio de filtración glomerular y secreción tubular. Una pequeña cantidad se excreta en heces. La vida media de eliminación es de 20-30 min. La dosis letal media (LD_{50}) de oxacilina es de 5 g/kg por VO o 1.2 g/kg por vía IM (cuadro 11-11).

Interacciones

La oxacilina sódica inyectable es compatible con soluciones de dextrosa al 5% y 10%, de NaCl al 0.9%, de Ringer con lactato, cefapirina sódica, clorhidrato de dopamina, cloruro de K^+, bicarbonato de Na^+ y verapamil. Es incompatible con clorhidrato de oxitetraciclina y tetraciclina.

Tiempo de retiro

Si el vehículo no es oleoso, en vacas se recomiendan cuatro ordeñas.

Cuadro 11-11. Indicaciones y dosis de la oxacilina en varias especies

Especie	Dosis	Indicaciones
Perro	22-40 mg/kg/8 h, VO 5.5-11 mg/kg/8 h, IV	Infecciones por bacterias sensibles
	10-20 mg/kg/6 h, VO, IV, IM	*Staphylococcus sp.*
	50-60 mg/kg/8 h/4-6 semanas	Endocarditis por estafilococos
	22 mg/kg/8 h, VO	*Hypoderma bovis*
Gato	22-40 mg/kg/8 h, VO 5.5-11 mg/kg/8 h, IV	Infecciones por bacterias sensibles
	10-20 mg/kg/6 h, VO, IV, IM	*Staphylococcus sp.*
Caballo	20-30 mg/kg/6-8 h, IV o IM	Para potros la dosis más baja
Vaca	500 mg/12-14 h, vía intramamaria	Mastitis localizada cerca de la cisterna

Fig. 11-7. Fórmula estructural de la cloxacilina.

Cloxacilina

La cloxacilina es una isoxazolilpenicilina semisintética resistente a las penicilinasas. Se encuentra en forma de polvo cristalino, sin olor y de sabor suave. Su nombre químico es [2S-(2α,5α,6β)]-6-[[[3-(2-clorofenil)-5-metil-4-isoxazolil]carbonil]amino]-3,3-dimetil-7-oxo-4-tia-1-azabiciclo[3.2.0]heptano-2-ácido carboxílico (fig. 11-7). Su fórmula condensada es $C_{19}H_{18}ClN_3O_5S$ y tiene peso molecular de 435.89 Da. Es soluble en agua y un poco menos en alcohol. Tiene pKa de 2.7. Se le debe mantener en lugares con temperatura de 15-30°C. Después de su reconstitución se debe mantener en refrigeración y desecharse antes de 14 días. Sus derivados son monohidrato sódico, sal benzatínica y una combinación de ácido con una sal sódica.

Farmacocinética

Se encuentra disponible para administrarla por VO e intramamaria. Es resistente al medio ácido del estómago. En comparación con la oxacilina tiene absorción más rápida y efectiva, pero ésta disminuye con el alimento. La cloxacilina difiere químicamente de la oxacilina por la presencia de un átomo de Cl; su tasa de absorción también es diferente. Se distribuye hacia pulmón, riñones, hueso, bilis y líquidos pleural, sinovial y ascítico. Sólo una pequeña cantidad se absorbe hacia el tejido nervioso. La cloxacilina se une en 20% a las proteínas plasmáticas. Se metaboliza en hígado y se convierte en compuestos inactivos, los cuales se eliminan en orina vía filtración glomerular y secreción tubular. Una pequeña porción se elimina por heces. En perros tiene vida media de eliminación de 30 minutos.

Indicaciones y dosis

El principal uso de esta penicilina es el tratamiento de infecciones en hueso, piel y tejidos blandos producidas por estafilococos productores de penicilinasas; se ha utilizado en vacas con mastitis (cuadro 11-12).

Tiempo de retiro

Para leche, el tiempo de retiro es de 48 h (con 500 mg/cuarto afectado); cinco días después hay una concentración sérica de < 25 ppb y en la leche hay < 5 ppb, que son niveles considerados como seguros, aun para el consumo humano. El límite establecido de residuos de cloxacilina en leche es de 0.01 ppm. Para carne, el tiempo de retiro es de 10 días.

Dicloxacilina

La dicloxacilina es una isoxazolilpenicilina resistente a las penicilinasas. Su nombre químico es [2S-(2α,5α,6β)]-6-[[[3-(2,6-diclorofenil)-5-metil-4-isoxazolil] carbonil] amino]-3, 3-dimetil-7-oxo-4-tia-1-azabiciclo [3.2.0] heptano-2-ácido carboxílico (fig. 11-8). Su fórmula condensada es $C_{19}H_{17}C_{12}N_3O_5S$ y tiene peso molecular de 470.33 Da. Su derivado es una sal sódica monohidratada. Es un polvo blanco cristalino y soluble en agua. Tiene pKa de 2.7-2.8. La dicloxacilina sódica recibe otros nombres, como diclorfenilmetilisoxazolilpenicilina sódica o metildiclorofenilisoxazolilpenicilina sódica. Se debe almacenar en lugares con temperatura menor a 40°C. En el caso de la solución de uso oral, una vez reconstituida se debe refrigerar y desecharse antes de 14 días. Si se mantiene a

Cuadro 11-12. Indicaciones y dosis de la cloxacilina en varias especies

Especie	Dosis	Indicaciones
Perro	20-40 mg/kg/8 h, VO 10-15 mg/kg/6 h, VO, IV o IM	Infecciones por bacterias sensibles
	10 mg/kg/6 h, VO	*Staphylococcus sp.*, discoespondilitis, osteomielitis o infecciones de la piel
Gato	20-40 mg/kg/6-8 h, VO	Infecciones por bacterias sensibles
	10 mg/kg/8 h, VO, IV, IM	*Staphylococcus sp.*, discoespondilitis, osteomielitis o infecciones de la piel
Vaca	200-500 mg/2 días, intramamaria	Tratamiento y profilaxis de mastitis

Fig. 11-8. Fórmula estructural de la dicloxacilina.

Fig. 11-9. Fórmula estructural de la meticilina.

temperatura ambiente puede permanecer estable hasta por siete días.

Farmacocinética

Es una penicilina resistente al medio ácido del estómago y únicamente está disponible para administración VO; sin embargo, no se absorbe del todo y en presencia de alimento disminuye aún más. Se distribuye hacia hígado, riñones, hueso, bilis, líquido pleural, sinovial y ascítico, aunque se menciona que en este último la concentración es tan baja que no se recomienda con fines terapéuticos. Sólo una pequeña parte llega al tejido nervioso. Se metaboliza parcialmente a compuestos inactivos, los cuales se eliminan junto con el compuesto original por vía renal (filtración glomerular y secreción tubular). Sólo una pequeña cantidad se elimina vía biliar por las heces. La vida media en el perro es de 20-40 minutos.

Indicaciones y dosis

PERROS Y GATOS: 10-50 mg/kg/8 h por VO. Se recomienda administrarla al menos 1 h antes de comer.

Tiempo de retiro

Si el vehículo es oleoso el tiempo de retiro es de 48 horas.

Meticilina

La meticilina fue la primera penicilina semisintética que se desarrolló. El nombre químico de la meticilina sódica es [2S-(2α,5α,6β)]-6-[(2,6-dimetoxibenzoil) amino]-3,3-dimetil-7-oxo-4-tia-1-azabiciclo[3.2.0] heptano-2-ácido carboxílico sal monosódica (fig. 11-9). Su fórmula condensada es $C_{17}H_{19}N_2NaO_6S$ y tiene peso molecular de 402.40 Da. Es soluble en agua y su derivado es monohidratado.

Farmacocinética

Se absorbe muy poco cuando se administra por VO. Más a menudo se administra por las vías IM o IV, y se tolera muy bien. Logra concentraciones terapéuticas en tejido nervioso. Se elimina principalmente por orina y una pequeña cantidad por bilis. En el bovino tiene vida media de eliminación de 18 minutos.

Indicaciones y dosis

PERROS: se recomiendan dosis de 25 mg/kg/4-6 h por vía IM para el tratamiento de piodermatitis, otitis externas y otras entidades patológicas causadas por *Staphylococcus aureus.* No es tan potente como la penicilina G contra otras bacterias.

Nafcilina

El nombre químico de la sal sódica de la nafcilina es [2S-(2α,5α,6β)]-6-[[(2-etoxi-1-naftalenil) carbonil] amino]-3,3-dimetil-7-oxo-4-tia-1-azabiciclo [3.2.0]heptano-2-ácido carboxílico sal monosódica. Su fórmula condensada es $C_{21}H_{21}N_2NaO_5S$ y tiene peso molecular de 436.46 Da. La nafcilina es una penicilina resistente a las β-lactamasas, pero puede ser desactivada en gran proporción por las enzimas hepáticas. Es un ingrediente activo presente en productos para el tratamiento de la mastitis bovina y que además se puede utilizar como profiláctico de infecciones durante el periodo seco en vacas, ovejas y cabras.

Farmacocinética

Sus propiedades son similares a las de cloxacilina y oxacilina. Atraviesa la placenta y puede encontrarse en la glándula mamaria. En el perro la absorción es baja cuando se administra por VO. Cuando se administra por vía IM alcanza una concentración plasmática máxima en 30 min. Se elimina por la bilis y la orina.

Indicaciones y dosis

PERROS Y GATOS: con dosis de 10 mg/kg/6 h por VO o IM, es útil para el tratamiento de diferentes infecciones provocadas principalmente por grampositivos como *Staphylococcus sp.*

Efectos adversos

En perros, dos a cuatro días después de cirugía se asocia al desarrollo de hiperazoemia aguda, con base en los resultados obtenidos de estudios en animales a los que se administró nafcilina vía IV durante cirugías (con el fin de prevenir infecciones por estafilococos).

Tiempo de retiro

La presencia de valores detectables de nafcilina en plasma y orina es indicadora de que se absorbe sistémicamente después de la administración intramamaria. También se elimina una gran cantidad por la leche, y en estudios realizados para determinar su eliminación se pudo medir en tejidos de vacas tratadas con este producto; se determinó que tres días después de concluido el tratamiento se pueden encontrar hasta 300 ppb en músculos, mientras que a la cuarta ordeña, la concentración en leche fue menor a 30 partes por mil millones (ppb).

Penicilinas de amplio espectro. α-Carboxipenicilinas

También se les conoce como penicilinas antiseudomonas. Tienen espectro similar al de las aminopenicilinas. Además atacan anaerobios gramnegativos, microorganismos que no son atacados por las penicilinas naturales. Tienen actividad contra *E. coli, Klebsiella sp., Haemophilus sp.* y algunas enterobacterias. Como las penicilinas naturales son susceptibles de sufrir inactivación por las β-lactamasas, tienen escasa actividad contra *Clostridium sp.*

Carbenicilina

Fue la primera carboxipenicilina con excelente actividad contra *Pseudomonas aeruginosas* y *Proteus sp.*, pero actualmente ha sido reemplazada por otros antibióticos más activos, como las cefalosporinas de tercera generación. La carbenicilina es una α-carboxipenicilina que se encuentra disponible sólo para uso por vía IV. Es un polvo de sabor suave y color blanco, soluble en agua y alcohol. Se le conoce también como carindacilina sódica o indanilcarbenicilina sódica. Su nombre químico es [2S-(2α,5α,6β)]-6-[(carboxifenilacetil) amino]-3,3-dimetil-7-oxo-4-tia-1-azabiciclo[3.2.0]heptano-2-ácido carboxílico-N-(2-carboxi-3,3-dimetil-7-oxo-4-tia-1-azabiciclo[3.2.0]hept-6-il)-2-ácido fenilmalonámico (fig. 11-10). Su fórmula condensada es $C_{17}H_{18}N_2O_6S$. Tiene peso molecular de 378.41 Da. Su derivado es la sal sódica. Se debe almacenar en lugares con temperatura menor de 30°C.

Espectro

La carbenicilina se considera una penicilina de amplio espectro, que incluye *Enterobacter sp., Bacillus fragilis, Pseudomonas sp.* y *Proteus sp.*, resistentes a otras penicilinas.

Farmacocinética

Se absorbe muy rápido por la vía IM, pero de modo incompleto. Alcanza una concentración plasmática máxima a los 30 min de su administración y se hidroliza rápidamente. Esta concentración se considera muy baja, por lo que no se recomienda para el tratamiento de infecciones sistémicas; aún así, en orina se pueden detectar altos niveles. De hecho, se recomienda su uso sólo por vía IV cuando se trata de infecciones sistémicas. En perros y gatos tiene Vd de 0.18-0.2 L/kg, y en caballos, de 0.29-0.4 L/kg. Se cree que atraviesa la placenta. Se encuentran cantidades pequeñas en la leche. En la leche de vacas tratadas y que tienen mastitis, la concentración puede ser hasta del doble de la observada en vacas que no la padecen. Se elimina por secreción tubular y filtración glomerular. La vida media en perros y gatos es de 45-75 min, y en caballos es de 60-90 min. La depuración en el perro es de 1.8 ml/kg/min, y de 4.6 ml/kg/min en el caballo.

Indicaciones y dosis

Perros: se recomienda para el tratamiento de infecciones sistémicas por *Pseudomonas sp.* o urinarias por *Proteus sp.* y *Pseudomonas sp.* Se han usado dosis de 55-110 mg/kg/8 h, y generalmente se administra por vía IV o IM a razón de 55 mg/kg/8 horas.

Tiempos de retiro

No se tienen datos en vacas, y se le debe usar sólo cuando haya certeza de una mastitis por *Proteus sp.* o *Pseudomonas sp.*, en cuyo caso la recuperación será más prolongada que el tiempo de retiro.

O
H H
N
H
S
CH3
CH3
COOH
O
COOH

Fig. 11-10. Fórmula estructural de la carbenicilina.

Fig. 11-11. Fórmula estructural de la piperacilina.

Piperacilina

La piperacilina es una ureidopenicilina antiseudomonas. Su nombre químico es (2S-(2α,5α,6β) (S*)]-6-[[[[(4-etil-2,3-dioxo-1-piperazinil)carbonil]amino]fenilacetil]amino]-3,3-dimetil-7-oxo-4-tia-1-azabiciclo[3.2.0]heptano-2-ácido carboxílico (fig. 11-11). Su fórmula condensada es $C_{23}H_{27}N_5O_7S$, y tiene peso molecular de 517.56 Da. Su derivado es la sal sódica.

Espectro

Es activa contra *Pseudomonas aeruginosa* (95%) y contra muchas enterobacterias y *Bacteroides fragilis* (cuadro 11-13).

Farmacodinámica

Se considera de amplio espectro, el cual se debe a su mecanismo de acción y a que penetra con facilidad en bacterias gramnegativas. Se une a las PFP3 (proteínas fijadoras de penicilina). Es susceptible a las β-lactamasas estafilocócicas.

Indicaciones y dosis

CABALLOS: se recomienda una dosis de 30 mg/kg/6 h por vía intravenosa.

PERROS Y GATOS: se utiliza en combinación con tazobactam a razón de 4 mg/kg/6 h por vía intravenosa.

Cuadro 11-13. Actividad *in vitro* (μg/ml) de la piperacilina

Microorganismo	CMI_{50}	CMI_{90}
Streptococcus agalactiae	0.25	1
Escherichia coli	8	128
Klebsiella pneumoniae	8	128
Citrobacter diversus	4	4
Enterobacter cloacae	4	32
Proteus mirabilis	0.5	16
Pseudomonas aeruginosa	4	128
Bacteroides sp.	2	4

Interacciones

Se le encuentra combinada con tazobactam, un inhibidor de β-lactamasas.

Aminopenicilinas

Algunas sales de las aminopenicilinas (amoxicilina, ampicilina, hetacilina, bacampicilina, pivampicilina) son estables en medios ácidos (sales trihidratadas), incluyendo el del estómago. Una de las diferencias primarias entre amoxicilina y ampicilina es que la primera tiene mayor biodisponibilidad oral. Las aminopenicilinas se distribuyen amplia y rápidamente en la mayoría de los tejidos y líquidos, incluyendo cerebro y líquido sinovial, con excepción de ojo y próstata.

Ampicilina

La ampicilina es una aminopenicilina semisintética que se encuentra en forma de polvo cristalino, prácticamente sin olor. Su nombre químico es [2S-(2α,5α,6β)]-(S*)-6-[(aminofenilacetil)amino]-3,3-dimetil-7-oxo-4-tia-1-azabiciclo[3.2.0]heptano-2-ácido carboxílico (fig. 11-12). Su fórmula condensada es $C_{16}H_{19}N_3O_4S$ y tiene peso

Fig. 11-12. Fórmula estructural de la ampicilina.

Cuadro 11-14. Principales valores cinéticos de la ampicilina en diferentes especies

Especie	Vida área	Vd estado estable	% de unión a proteínas	Vida media de distribución	Vida media de eliminación	Depuración
Gato	116 ml/kg	–	–	13 min	73 min	–
Caballo	–	180-262 ml/kg	Muy baja (6.8 a 8%)	–	37-103 min	3.5 ml/min/kg
Vaca	–	–	Baja (18%)	–	–	–
Conejo	–	–	Baja (17.5%)	–	24 min	–
Ovino	–	–	Baja (13.8%)	–	–	–
Cerdo	–	–	–	5 a 7 min	30 a 35 min	–
Perro	–	–	–	–	20 min	–

molecular de 349.41 Da. Los derivados son: monohidrato, sesquihidrato, trihidrato, sal sódica, potásica y forma $L^{(+)}$. La solubilidad depende de la sal; por ejemplo, la sal sódica es más soluble. Después de su reconstitución, la ampicilina sódica tiene pH de 8-10. La ampicilina anhidra o trihidratada en cápsula o polvo debe almacenarse en lugares con temperatura de 15-30°C, y la suspensión de uso oral después de reconstituirse puede permanecer estable por 14 días en refrigeración y durante siete días a temperatura ambiente.

Espectro

La ampicilina, como otras aminopenicilinas, tiene buena actividad contra microorganismos resistentes a otras penicilinas, entre los que se encuentran *E. coli, Klebsiella* y *Haemophilus sp.*, pero al igual que las penicilinas naturales, es susceptible a la inactivación por lactamasas.

Resistencia

Existe resistencia de *Pseudomonas sp.* y *Proteus sp.*

Farmacocinética

Si se aplica por vía IM tiene biodisponibilidad de 70-80%, y por VO en monogástricos la cifra fluctúa entre 20 y 40%, dependiendo si se aplica sola o en el alimento, en bolo o *ad libitum.* La ampicilina tiende a acumularse en la vesícula biliar y el duodeno, por lo que se emplea para infecciones biliares y de las vías GI. Se une en 80% a las proteínas plasmáticas (cuadro 11-14).

En caballos, después de administrarla por vías IM o SC se absorbe bien, pero por VO la absorción es pobre. Por vía IM la ampicilina trihidratada produce concentraciones sanguíneas bajas. Una dosis de 10 mg/kg por vía IM produce una concentración sérica pico de 6.2-9.7 µg/ml a los 16 min; en yeguas gestantes con una dosis de 22 mg/kg por vía IM la concentración sérica pico promedio es de 8.9 µg/ml, la cual es significativamente menor en comparación a las obtenidas en yeguas no gestantes.

En cerdos que reciben alimento con ampicilina trihidratada y con una presentación estable al alimento y la humedad (recubierta con polímeros o microencapsulada), se logran biodisponibilidades de alrededor de 37%. En aves este valor baja a 25-30%. En perros y gatos la biodisponibilidad de preparados diseñados para medicina humana es de 40% aproximadamente (cuadro 11-15).

Interacciones

Cuando se combinan las penicilinas con otros fármacos, generalmente se inactivan debido a que son muy inestables, pero existen casos en que se logran estabilizar y se forman compuestos de gran eficacia clínica; por ejemplo, la combinación de ampicilina con sulbactam o ácido clavulánico ha demostrado gran eficacia contra

Cuadro 11-15. Indicaciones y dosis de la ampicilina en varias especies

Especie	Dosis	Vía
Caballo	10-22 mg/kg/8 h	IM o IV
Bovino	11-22 mg/kg/12 h	SC, IM
	4-10 mg/kg/12-24 h	VO
	500 mg/cuarto	Intramamaria
Perro	10-20 mg/kg/6-8 h	IV, SC
	22-33 mg/kg/8 h	VO
Gato	10-20 mg/kg/6-8 h	IV, SC
	22-33 mg/kg/8 h	VO
Cerdo	6-8 mg/kg/8 h	SC, IM
Pollo y otras aves comerciales	10-20 mg/kg/día	VO

infecciones a nivel respiratorio, digestivo y en casos de mastitis por microorganismos gramnegativos y grampositivos, aun los resistentes a β-lactamasas.

La combinación de ampicilina con gentamicina es una preparación de gran potencia y amplio espectro. Es antagónica *in vitro*, pero tiene actividad *in vivo* considerable.

Es incompatible con sulfato de amikacina, clorhidrato de clorpromazina, clorhidrato de dopamina, lactobionato de eritromicina, gentamicina, clorhidrato de hidralazina, succinato sódico de hidrocortisona, sulfato de kanamicina, clorhidrato de lincomicina, clorhidrato de oxitetraciclina, polimixina B, bicarbonato de sodio y clorhidrato de tetraciclina.

En tubos para administración intramamaria se le aplica junto con cloxacilina. Aunque los dos son β-lactámicos, su efecto es superior a una dosis equivalente en peso a uno solo de los antibacterianos.

Tiempo de retiro

Cuando se administra ampicilina trihidratada durante no más de siete días, el tiempo de retiro en carne es de seis días para cerdos y aves. En el caso de un preparado acuoso por vía intramamaria es de 48 h para leche.

Amoxicilina

La amoxicilina es una aminopenicilina que se encuentra comercialmente disponible en forma trihidratada para administración por VO, y de sal sódica para aplicación parenteral. Prácticamente no tiene olor, es un polvo cristalino, como base es poco soluble en agua, pero soluble como sal. Estructuralmente difiere de la ampicilina porque tiene un grupo hidroxilo adicional. Su nombre químico es [2S-(2α,5α,6β)]-(S*)-6-[[amino(4-hidroxifenil)acetil]amino]-3,3-dimetil-7-oxo-4-tia-1-azabiciclo[3.2.0]heptano-2-ácido carboxílico-(-)-6-[2-amino-2-(*p*-hidroxifenil) acetamino]-3,3-dimetil-7-oxo-4-tia-1-azabiciclo[3.2.0]heptano-2-ácido carboxílico (fig. 11-13). Su fórmula condensada es $C_{16}H_{19}N_3O_5S$ y tiene peso molecular de 365.41 Da.

HO O H H N S CH3 H NH2 N CH3 O COOH

Fig. 11-13. Fórmula estructural de la amoxicilina.

Se debe mantener en lugares con temperatura de 15-30°C, y una vez reconstituida se debe refrigerar y, si no se utiliza, desecharse en menos de 14 días. En el caso de la amoxicilina inyectable en polvo, puede permanecer estable hasta por 12 meses en refrigeración.

Farmacocinética

En gatos, perros, cerdos y becerros, cuando se administra por VO se une en gran porcentaje a proteínas plasmáticas. En becerros de dos semanas de edad a una dosis 10 a 20 mg/kg, la combinación de amoxicilina con ácido clavulánico se absorbe en 34-36% (cuadro 11-16).

Indicaciones y dosis

Su actividad es muy similar a la propia de la ampicilina, pero se absorbe mejor y la concentración sérica es mayor, así que las indicaciones son similares.

Perros y gatos: en forma de sal trihidratada: 10-22 mg/kg/8 h por VO o SC. Amoxicilina sódica inyectable: 5.5-11 mg/kg/8 h por vía IM o subcutánea.

Bovinos: 6-11 mg/kg/24 h por vía SC o intramuscular.

Caballos: 20-30 mg/kg/6 h por vía oral.

Cerdos: amoxicilina sódica inyectable: 5.5-11 mg/kg/8 h por vía IM o subcutánea.

Aves: 100 mg/kg/8 h por VO o intramuscular.

Cuadro 11-16. Valores cinéticos de la amoxicilina en diferentes especies

Especie	Vida área	Vd estado estable	% unión a proteínas	Vida media de eliminación	Depuración
Caballo	325 ml/kg	192 ml/kg	Moderada	39 a 85 min	5.7 ml/min/kg
Potro (de 6-7días)	369 ml/kg	265 ml/kg	(37-38%)	44 min	
Caprino	470 ml/kg	-	-	67 min	11.4 ml/min/kg
Ovino	22 ml/kg	-	-	46 min	10.1 ml/min/kg

(De 10 a 25% de la amoxicilina es excretada en forma de ácido peniciloico.)

Interacciones

Proteus sp. y *Pseudomonas sp.* también son resistentes a la amoxicilina; sin embargo, la combinación de inhibidores de β-lactamasas con amoxicilina tiene alta eficacia antibacteriana, incluso contra los géneros mencionados como resistentes. La combinación de amoxicilina con sulbactam o ácido clavulánico es eficaz contra infecciones causadas por gramnegativos y grampositivos a nivel respiratorio y digestivo y en casos de mastitis (400-500 mg de amoxicilina + 100 mg de ácido clavulánico).

Existen preparaciones de gran potencia y amplio espectro de fármacos que eran considerados químicamente antagónicos. Tal es el caso de la mezcla de amoxicilina con gentamicina, con una interfase que evita su reacción (p. ej., inclusión en liposomas), de lo que resulta un excelente antimicrobiano una vez que se inyecta al organismo. Su actividad *in vitro* será nula, pues el principio activo se encuentra dentro del liposoma. No todas las preparaciones de este tipo han logrado la estabilidad de sus componentes.

Tiempo de retiro

- Para la amoxicilina de uso oral se requiere un tiempo de retiro de 20 días.
- En el caso de la presentación inyectable el tiempo de retiro es de 25 días para carne y 96 h para leche.
- Para la infusión intramamaria es de 60 h para leche y 12 días para carne.

Cefalosporinas

Las cefalosporinas son un grupo de antibióticos cuyo espectro fluctúa desde muy específico contra bacterias grampositivas, hasta amplio espectro con marcada actividad contra gramnegativas; por ello se les utiliza para el tratamiento de una gran variedad de infecciones. Las cefalosporinas originales se derivan del hongo *Cephalosporium acremonium,* que fue encontrado por Giusepe Brotzu en los sistemas de drenaje en la ciudad italiana de Cerdeña. La molécula del ácido 7-aminocefalosporánico permite manipularlas para la producción de cefalosporinas sintéticas. En general, son bactericidas, poco tóxicas y estables frente a las β-lactamasas, y penetran fácilmente en las bacterias para atacarlas. Se les ha dividido en cuatro generaciones considerando la cronología de su aparición (desde 1975) y sus características farmacológicas (cuadro 11-17).

Originalmente, las cefalosporinas de primera generación se introdujeron como una alternativa para el tratamiento de infecciones estafilocócicas resistentes. Al alterar la estructura del anillo 7-aminocefalosporínico se logró aún mayor estabilidad frente a otras bacterias, incluyendo *Bacteroides fragilis* y *Pseudomonas aeruginosa,* y posteriormente su espectro fue parecido al de las aminobencilpenicilinas (amplio espectro).

Existen tres mecanismos básicos de resistencia a las penicilinas, y se cree que lo mismo ocurre con las cefalosporinas:

1. Permeabilidad reducida. La cefalosporina no puede penetrar la pared bacteriana.
2. Inactivación enzimática. Por destrucción del anillo β-lactámico.
3. Ausencia de PFP. Las proteínas fijadoras de penicilina o cefalosporina cambian de estructura, y el β-lactámico no se puede fijar e iniciar su acción.

Después de la aparición de las cefalosporinas de segunda generación y algunas de la tercera se reconoció que ciertas bacterias gramnegativas como *Citrobacter sp., Enterobacter sp., Providencia sp., Pseudomonas sp.* y *Serratia sp.* desarrollan resistencia rápidamente. Estos microorganismos poseen β-lactamasas inducidas por cromosomas y sólo son sensibles a cefalosporinas más nuevas.

Farmacodinámica

Las cefalosporinas son antibióticos β-lactámicos bactericidas que tienen un efecto inhibidor de la síntesis del mucopéptido de la pared celular, dando lugar a esferoplastos sin permeabilidad selectiva que se destruyen. Aunque no se sabe exactamente cómo sucede, se ha reconocido que las cefalosporinas se unen dentro de la pared y membrana celulares de las bacterias a varias enzimas denominadas proteínas fijadoras de penicilinas (PFP), las cuales están implicadas con la síntesis de la pared celular, pues a ellas están asociadas las enzimas carboxipeptidasa y transpeptidasa responsables de la polimerización de los nucleótidos Park, unidades estructurales de la pared bacteriana constituidas por ácido murámico (azúcar) y aminoácidos (alanina principalmente).

Las diferencias en espectro se deben en buena medida a las diferentes afinidades por las proteínas fijadoras de penicilinas y a la capacidad de difusión de los compuestos a través de las capas superficiales de la pared bacteriana. Además de estos efectos, los compuestos β-lactámicos inhiben una proteína llamada ácido lipotecoico, que está ligada al genoma y que modera la acción de una enzima denominada autolisina, que a su vez media la constante renovación de las unidades estructurales de la pared celular: los denominados nucleótidos Park. Al alterar las funciones del ácido lipotecoico se exacerba el efecto de la autolisina, acelerando la pérdida de la capacidad formadora de pared bacteriana e induciendo así la destrucción de la bacteria.

Farmacocinética

Son pocas las cefalosporinas que se absorben por VO, y su absorción no es suficiente para casos graves como la

Cuadro 11-17. Principales cefalosporinas y sus características farmacológicas relevantes

Nombre y vía de administración	Espectro
PRIMERA GENERACIÓN	
Cefalotina y cefazolina (IM e IV)	Sobre todo contra grampositivos y con muy poca actividad contra gramnegativos. Por vía parenteral son muy activas contra *Streptococcus bovis* y β-hemolítico, *Staphylococcus intermedius* y *S. aureus*, *Proteus mirabilis*, *Haemophilus equigenitalis* y algunas cepas de *E. coli*, *Klebsiella sp.*, *Actinobacillus sp.* y *Pasteurella sp.*
Cefapirina (IM, IV e intramamaria)	Activas contra la mayoría de los anaerobios, a excepción de *Bacteroides fragilis.*
Cefacetrilo y cefaloridina (parenteral)	*Corynebacterium sp.* es sensible, pero *Rhodococcus equi* es resistente (para éste, la mejor opción es la eritromicina).
Cefradina, cefalexina y cefadroxilo (sólo VO)	Son resistentes *Enterococcus faecalis*, *E. faecium*, algunos estafilococos, *Proteus sp.* indolpositivos, *Pseudomonas sp.*, *Enterobacter sp.*, *Serratia sp.* y *Citrobacter sp.*
SEGUNDA GENERACIÓN	
Cefamandol, cefonicida y ceforanida (IM e IV)	Eficaces contra grampositivos y gramnegativos y tienen actividad contra *Bacteroides fragilis.*
Cefuroxima (IM, IV y VO)	Su acción contra gramnegativos es muy variable, y se deben prescribir con base en el resultado de los antibiogramas.
Cefoxitina, cefmetazol y cefotetán (del grupo de las cefamicinas; en sentido estricto no se consideran cefalosporinas)	De esta generación, en medicina veterinaria sólo se han encontrado algunos usos para la cefoxitina.
TERCERA GENERACIÓN	
Cefotaxima, ceftriaxona, latamoxef,* cefoperazona, cefsulodium, ceftazidima (vía parenteral), cefetamet, cefixima (VO)	Son cefalosporinas de gran potencia. Tienen actividad contra grampositivos y son muy potentes contra gramnegativos, incluyendo *Salmonella sp.* y *Proteus sp.* Sólo ceftazidima y cefoperazona son activas contra *Pseudomonas aeruginosa*. Las de tercera generación se usan en clínica veterinaria por su baja toxicidad y su buen efecto terapéutico contra grampositivos y gramnegativos.
Ceftiofur (IM)	Gran actividad contra grampositivos, *Streptococcus sp.*, cepas productoras de β-lactamasas y anaerobios como *Fusobacterium necrophorum* y *Bacteroides melanogenicus*; menor actividad que otras cefalosporinas de tercera generación contra *Pseudomonas sp.*
CUARTA GENERACIÓN	
Cefepima, cefquinoma y cefpiroma (parenteral)	Son resistentes a cefalosporinas de tercera generación las β-lactamasas estafilocócicas, enterobacterianas y seudomonales.

* Latamoxef: sintético.

septicemia. En estos casos el riego del tubo gastrointestinal se reduce de manera drástica. De hecho, tampoco se recomiendan las vías SC e IM, porque su absorción se hace lenta. Para casos de septicemia se recomienda la aplicación IV y de preferencia una cefalosporina de tercera generación, como cefotaxima y ceftriaxona. La absorción de las cefalosporinas disminuye con la administración conjunta de alimentos, aunque en el caso de la cefradina esto es poco evidente.

Las cefalosporinas se distribuyen en la mayoría de los líquidos y tejidos, incluyendo hueso (sobre todo las de primera generación y cuando hay lesión, dados los cambios en el pH). Pueden encontrarse en los líquidos pleural, sinovial y pericárdico, y llegan a riñón y a orina; si no hay obstrucción biliar, suelen estar presentes en la bilis.

La mayoría de las cefalosporinas de primera y segunda generaciones tienen una pobre penetración a través de la barrera hematoencefálica, y llegan al SNC, humor acuoso y próstata en menor cantidad que a otros fluidos corporales. En contraste, las cefalosporinas de tercera generación (cefotaxima, ceftizoxima, ceftazidima y ceftriaxona) sí tienen buena penetración al SNC. En general, ingresan a la unidad fetoplacentaria, pero en una proporción que siempre es < 10% de la dosis. Las cefalosporinas constituyen un gran recurso en el tratamiento de la mastitis por vía intramamaria, aunque la penetración en esta glándula es variable luego de una aplicación parenteral. Algunos estudios han documentado que el ceftiofur no logra concentraciones superiores a 0.2 μg/ml y cuestionan su eficacia para el tratamiento de mastitis clínicas. En contraste,

se le ha recomendado como tratamiento parenteral para la metritis tóxica posparto, un padecimiento en el que por vía parenteral se presume poca difusión del antibiótico al sitio problema.

La unión de la mayoría de las cefalosporinas a las proteínas plasmáticas es menor en perros y caballos en comparación con el ser humano, de ahí que su efecto clínico puede ser más evidente en estas especies.

Las cefalosporinas se biotransforman a nivel hepático; p. ej., cefotaxima, ceftiofur, cefalotina, cefazolina y cefapirina generan metabolitos con un radical acetilo y son biológicamente activos (p. ej., desfuroilceftiofur). Al parecer, la eficacia de todas las cefalosporinas no está relacionada con las concentraciones que logran en leche, pues muchas de ellas llegan hasta el epitelio y no se difunden hacia la leche; por lo tanto, sus periodos de eliminación de la línea de ordeña son muy cortos. Para la mayoría de las cefalosporinas la eliminación se realiza por secreción tubular renal, por filtración glomerular o por ambas vías.

Efectos adversos

Las cefalosporinas pueden generar reacciones de hipersensibilidad en pacientes con antecedentes de alergia a otros β-lactámicos (penicilinas); incluso se ha estimado en seres humanos que 15% de los individuos alérgicos a las penicilinas también lo serán a las cefalosporinas; por lo general la reacción es menos grave y su presentación es rara en medicina veterinaria. Estas reacciones son variables, pudiéndose presentar anafilaxia aguda, angioedema, agranulocitosis alérgica y fiebre. Administradas por VO pueden generar ocasionalmente anorexia, vómito y diarrea. Algunas cefalosporinas alteran la flora gastrointestinal y promueven la generación de superinfecciones, que se presentan con diarrea, particularmente en caballos, cuyos, conejos y hámsters.

Las cefalosporinas pueden alterar la microflora normal intestinal en conejos y roedores fermentadores de colon, particularmente cuando se dan dosis elevadas. La aplicación por vía IM es dolorosa, excepto en el caso de la cefazolina. Las reacciones locales incluyen dolor, enrojecimiento e inflamación. Muchas cefalosporinas pueden reconstituirse con 1% de lidocaína para disminuir el dolor al momento de su aplicación (la aplicación por vía IV de un preparado con lidocaína puede inducir arritmias cardiacas graves). Se ha informado de tromboflebitis después de la aplicación IV, pero no es frecuente.

Las cefalosporinas son nefrotóxicas, pero en mucho menor grado que los aminoglucósidos; en especial, su efecto sólo es evidente cuando coexiste una lesión previa y este efecto se observa en particular con la cefalotina, o cuando se combinan con otros agentes nefrotóxicos. Por ejemplo, puede presentarse nefrotoxicosis en pacientes con insuficiencia renal, dado que las cefalosporinas se eliminan por vía renal. Las dosis muy altas o el uso prolongado (meses, como se ha sugerido para el tratamiento de la pioderma en perros) pueden llegar a inducir neurotoxicosis, neutropenia, agranulocitosis, trombocitopenia, hepatitis, nefritis intersticial y necrosis tubular. Por ello es necesario hacer un seguimiento de la función renal en tratamientos prolongados. No se ha documentado que tenga algún efecto teratogénico durante la preñez. Las cefalosporinas atraviesan la placenta, pero aún no se conocen los daños que pudieran causar en los fetos.

Algunas cefalosporinas (cefamandol, cefoperazona, moxalactam) con un radical tiometiltetrazol pueden originar problemas de coagulación en seres humanos, pero esto no se ha observado en veterinaria. Existe la evidencia de aumento de hemorragias después de la administración de cefalosporinas en perros de raza Beagle. El riesgo de hemorragia se incrementa cuando el paciente presenta hipoprotombinemia o úlceras gástricas (inducidas por antiinflamatorios no esteroideos). Otros efectos adversos que se llegan a presentar son candidiasis oral y vaginal, reacciones gastrointestinales, colitis seudomembranosa y eritema multiforme, sobre todo en caballos, conejos y cobayos.

Tratamiento de los efectos adversos

Para contrarrestar el broncoespasmo y la hipotensión provocadas por la anafilaxia, se recomienda el uso de adrenalina en dosis de 14 μg/kg, administración de oxígeno y, si fuera necesario, la administración parenteral de líquidos.

Interacciones

Cuando la cefalotina se administra junto con aminoglucósidos se asocia con incremento en la nefrotoxicosis. Esta interacción no aplica con la misma intensidad a otro tipo de cefalosporinas. Hay evidencias de que algunas cefalosporinas como cefamandol o cefazolina tienen un efecto protector contra la nefrotoxicosis por aminoglucósidos en ratas, mientras que otras, como la cefalexina, no causan ningún efecto. En un ensayo, los autores han encontrado en perros un efecto de la mezcla cefalotina-gentamicina igual de nefrotóxico que la aplicación de gentamicina sola, luego de una semana de dosificación.

El probenecid, administrado junto con cefalosporinas, inhibe la excreción tubular renal, incrementa la concentración sérica y por lo tanto prolonga la vida media sérica de algunas de ellas, incluyendo cefadroxilo, cefoxitina, cefalotina, cefotaxima y cefapirina; aún no se demuestra que el probenecid altere la eliminación renal del ceftiofur ni de la ceftriaxona (cuadros 11-18 y 11-19).

Cuadro 11-18. Principales interacciones de las cefalosporinas

Fármaco con el que interactúan	Efecto de la interacción	Observaciones
Aminoglucósidos	Aumento de potencia y espectro. Posible efecto sinérgico. Nefrotoxicidad aumentada	La nefrotoxicidad es menor en animales que en seres humanos
Furosemida	Aumento de la nefrotoxicidad de ambos compuestos	Más evidente cuando hay una lesión renal previa
Anfotericina B, polimixinas, analgésicos no salicilatos, etc.	Incremento de la nefrotoxicidad	Suma de efectos tóxicos
Anticoagulantes, ácido acetilsalicílico, antiinflamatorios no esteroideos	Aumento del tiempo de sangrado	Suma de interferencia en la cascada de la coagulación
Reacción de Jaffe (para medir creatinina sérica o urinaria)	Falsos aumentos de dichos valores (excepto ceftazidima y cefotaxima)	Interferencia química con la reacción
Clinitest, solución de Benedict (para medir glucosa en la orina)	Falsos positivos de glucosa en orina	Interferencia química con esas pruebas de laboratorio
Penicilinas, tianfenicol, florfenicol	Posible efecto complementario o potenciado	Se desconoce el mecanismo

Tiempo de retiro

Las cefalosporinas se distribuyen hasta la leche, pero cuando se utilizan las dosis recomendadas no se encuentran residuos, o son tan bajos que no rebasan la concentración máxima permitida. Así, para el ceftiofur se reconoce un periodo de cero días de retiro. Otras cefalosporinas de tercera generación tienen la misma dinámica de eliminación por leche, pero su retiro posiblemente sea de una o dos ordeñas. Esto se debe a que para el ceftiofur se ha establecido el NOEL (no effect level) y para otras cefalosporinas no.

Cefalotina sódica

Esta cefalosporina es apropiada para administrar por vía IM. La cefalotina es más estable ante las β-lactamasas en comparación con otras cefalosporinas de la misma generación. Su nombre químico es (6R-*trans*)-3-[(acetiloxi)metil]-8-oxo-7-[(2-tienilacetil)amino]-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]octo-2-ene-2-ácido carboxílico-3-(hidroximetil)-8-oxo-7-[2-(2-tienil)acetamido]-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]octo-2-ene-2-ácido carboxílico acetato (fig. 11-14). Tiene peso molecular de 418.43 Da. La cefalotina sódica inyectable es cristalina, de color blanco o blanquecino y prácticamente inolora. Tiene pKa de 5.0. Es soluble en agua, solución salina y solución dextrosa, tiene solubilidad baja en alcohol y es insoluble en la mayoría de los solventes orgánicos. Es poco estable en solución. Después de descongelarse las soluciones mantienen su potencia por 12 h a temperatura ambiente o por 96 h a 5°C. No se deben utilizar si existe turbidez o precipitados. Se puede generar un color oscuro, lo cual no afecta su actividad. Las soluciones concentradas suelen oscurecerse, en especial a temperatura ambiente. Puede formarse un precipitado en la solución, pero una vez que sea agitada se disolverá. Si se congelan a –20°C y se reconstituyen con agua estéril, dextrosa al 5% o cloruro de sodio al 0.9%, las soluciones mantienen su potencia por más de 12 semanas.

S
O
H
H
S
N
H
O
N
O
CH_3
COOH
O

Fig. 11-14. Fórmula estructural de la cefalotina.

Cuadro 11-19. Algunos datos farmacocinéticos de las cefalosporinas de primera generación

Fármaco	Dosis (mg/kg)	Unión a proteínas (%)	Vd media de eliminación (h)	Vd_{AUC} (L/kg)	Depuración (ml/min/kg)	$T_{máx}$ (min)	$Cp_{máx}$ (µg/ml)	% de biodisponibilidad
Cefadroxilo								
Gato	VO: 22	Bajo	–	–	–	60-120	17.4	–
Perro	VO: 22	Bajo	–			60-120	18.6	–
Caballo adulto	IV: 2-5	–	0.8	0.46	7			–
Potro	VO: 100	–	1.4			90	23.4	37-100
Cefazolina								
Perro	IV: 15	–	0.8-1.2	–	–	–	–	–
Caballo	IV: 11	Bajo	0.6-0.8	0.19	5.51	–	–	–
Cerdo	IV: 15	–	0.27	–	–	–	–	–
Cefalexina								
Aves		–	–	–	–	30-60	20	–
Gato	VO: 25-50	–	–	–	–	120	11-29	–
Perro	VO: 10-15	–	1.3	–	–	108	18.6	–
	SC: 10	–	–	–	–	72	24.9	–
	IM: 54	–	–	–	–	54	31.9	–
Cerdo	IV: 15	–	1	–	–	–	–	–
Cefalotina								
Aves	IM: 100	–	–	–	–	30	18	–
Perro	IV: 15	–	0.7	–	–	–	–	–
Caballo	IV: 11	Bajo	0.25	0.15	13.6	47	11.3	65
Cefapirina								
Vaca	IM: 10	–	–	–	–	10	13.3	–
Caballo	IM: 20	–	0.9	0.17	10	25	14.8	95
Cefradina								
Perro	–	–	1.4	–	–	–	–	–
Potro	IV: 25	1.6	0.4	6.7	–	90	13.2	–

Farmacocinética

La cefalotina sódica no se absorbe por VO, y la poca que se logra absorber sufre una biotransformación de primer paso, convirtiéndose en desacetilcefalotina, que es 75% menos activa que el compuesto original. Su biotransformación puede ser hasta de un 50% de la dosis administrada por vía parenteral. En perros, el Vd es de 435 ml/kg, con depuración de 11.6-15 ml/min/kg y vida media de eliminación de 42-51 min. En caballos el volumen de distribución es de 145 ml/kg, con depuración total de 13 ml/min/kilogramo.

Al administrarse por vía IM se absorbe rápidamente y se distribuye a la mayoría de los tejidos, tiene vida media de 49 min y se une a proteínas plasmáticas. Se metaboliza en el hígado, convirtiéndose en una cefalosporina desacetilada, la cual es menos activa.

Si se aplica por vía IV tiene vida media de 15 min y después de la administración IM la cifra es de 49 min. En el caballo 20% de la cefalotina se une a las proteínas plasmáticas, atraviesa la placenta y se elimina por vía renal (cuadro 11-20).

Indicaciones y dosis

Perros y gatos: se utilizan dosis de 10-30 mg/kg/6-8 h por las vías IM e IV, aunque algunos autores mencionan que la inyección IM es demasiado dolorosa, y si se requiere su aplicación es preferible recurrir a la vía IV, administrando una dosis de 20-40 mg/kg/6-8 horas.

Vacas: se ha usado a razón de 55 mg/kg/6 h por vía subcutánea.

Caballos: se administra a razón de 11-18 mg/kg/6 h por vía IM o IV, y en potros, 20-30 mg/kg/6 h por vía intravenosa.

Cuadro 11-20. CMI (μg/ml) de la cefalotina contra algunas bacterias

Microorganismo	CMI_{50}	CMI_{90}	Microorganismo	CMI_{50}	CMI_{90}
Aerobios grampositivos			**Aerobios gramnegativos**		
Arcanobacterium aerobes	0.5	4	*Actinobacillus sp.*	≤ 1	16
Bacillus anthracis	0.25	0.5	*A. pleuropneumoniae*	≤ 1	
Corynebacterium pseudotuberculosis	≤ 1	≤ 1	*Bordetella avium*	≤ 1	≤ 1
			B. bronchiseptica	16	64
Erysipelotrix rhusopathiae	0.25	0.5	*Brucella canis*	8	16
Listeria monocytogenes	2	4	*Campylobacter jejuni*	≤ 512	≤ 512
Nocardia asteroides	64	128	*E. coli*	4	64
Rhodococcus equi	> 128	> 128	*Klebsiella pneumoniae*	1	> 64
Staphylococcus aureus	0.5	0.8	*Leptospira sp.*	1	8
Streptococcus agalactiae	≤ 0.12	0.5	*Pasteurella haemolytica*	> 64	8
S. uberis	0.5	2	*P. multocida*	2	
			Pseudomonas aeruginosa	–	> 64
			Salmonella sp.	–	8
Anaerobios grampositivos			**Anaerobios gramnegativos**		
Actinomyces sp.	0.06	0.12	*Bacteroides fragilis*	> 32	> 32
Clostridium perfringens	0.5	1	*Bacteroides sp.*	16	> 32
C. septicum	≤ 0.12	≤ 0.12	*Fusobacterium sp.*	0.5	≤ 1
Clostridium sp.	0.5	1	*F. necrophorum*	0.06	0.5
			Porphyromonas asaccharolytica	1	16

Aves: no se usa en pollos de engorda ni gallinas de postura. En aves silvestres se usa en dosis de 100 mg/kg/2-6 h por vía IM, IV o SC; las aves de talla grande mantienen por más tiempo concentraciones séricas de cefalotina que las pequeñas, y se puede lograr una adecuada concentración con un intervalo de dosificación de seis horas.

Interacciones

La cefalotina sódica se puede asociar químicamente con los siguientes antimicrobianos: cloranfenicol, clindamicina, nitrofurantoína, oxacilina y polimixina B.

Es químicamente incompatible con oxitetraciclina, penicilina G, y aminoglucósidos como amikacina, gentamicina y kanamicina.

En un ensayo, los autores no encontraron que la cefalotina aumente significativamente la nefrotoxicidad de la gentamicina administrada a dosis de 3 mg/kg por una semana.

Efectos adversos

Al igual que la penicilina G, los efectos adversos más comunes que puede provocar la cefalotina sódica son urticaria y fiebre; en general las reacciones anafilácticas son raras.

Puede haber irritación local y nefrotoxicidad en pacientes con insuficiencia renal, y en aquellos a los que se administró conjuntamente un diurético o analgésico no narcótico.

Las disfunciones hepáticas graves pueden inhibir su metabolismo. Asimismo, llega a provocar alteraciones gastrointestinales como diarrea, náusea y vómito.

La cefalotina suele elevar falsamente los valores de creatinina sérica y urinaria; las muestras séricas no deben tomarse dentro de las 2 h posteriores a su administración. Se pueden incrementar las cetonas urinarias.

Cefazolina sódica

La cefazolina sódica es una cefalosporina semisintética con actividad similar a la penicilina G, pero es resistente a las β-lactamasas (fig. 11-15). Su fórmula condensada es $C_{14}H_{13}N_8Na_4S_3$ y tiene peso molecular de 476.5 Da. Es un polvo blanco, cristalino, sin olor y con la apariencia de un producto congelado. Su punto de fusión es de 198-200°C. Es soluble en dimetilformamida y en piridina, escasamente soluble en acetona, ligeramente soluble en alcohol, metanol y agua, y poco soluble en etil-acetato, alcohol isopropílico y metil-isobutilcetona; es prácticamente insoluble en cloroformo y éter. La cefazolina sódica estéril sí es soluble en agua y en soluciones salinas y de dextrosa. Es fotosensible y termolábil. La cefazolina sódica estéril mantiene su potencia después de su reconstitución hasta por 24 h a temperatura ambiente o 96 h en refrigeración, aunque se menciona que ese tiempo puede ser hasta de 10 días. Si se congela después de reconstituirse con agua estéril, dextrosa al

Fig. 11-15. Fórmula estructural de la cefazolina.

5% o cloruro de sodio al 0.9%, esa solución mantiene su potencia en el frasco original por más de tres meses a temperaturas de –20°C, dependiendo del fabricante. No debe volver a congelarse. La cefazolina sódica estéril debe mantenerse en recipientes de vidrio estériles.

Farmacocinética

La cefazolina no se absorbe bien por VO, y para lograr un efecto sistémico debe aplicarse vía parenteral. Se elimina sin cambios en un 64% por vía renal mediante secreción tubular, y su vida media se prolonga en pacientes con lesión renal; esta situación debe considerarse para ajustar el esquema terapéutico y así disminuir las posibilidades de mayor disfunción renal. Puede administrarse por vía intramamaria. En el perro los valores pico se logran a los 30 min de la aplicación IM; el volumen de distribución es de 700 ml/kg y la depuración de 10.4 ml/min/kg, con vida media de 48 min. El 16-28% se une a las proteínas plasmáticas. En caballos, el volumen de distribución es de 190 ml/kg y la depuración es de 5.51 ml/min/kg, con vida media de 38 min después de la aplicación IV y 84 min luego de la administración IM; un 4-8% se une a la proteína plasmática. En becerros, el volumen de distribución es 165 ml/kg, con vida media de 49-99 min después de la aplicación por vía IM. Atraviesa la placenta.

Indicaciones y dosis

A pesar de que el espectro de la cefazolina es parecido al de otras cefalosporinas, se recomienda realizar antibiogramas, pues en ocasiones se obtienen respuestas diferentes de las esperadas. La cefazolina está indicada para la prevención de infecciones asociadas con cirugías, incluyendo cirugías ortopédicas, cuando el riesgo de infección es alto o existe daño grave. Al igual que con otras cefalosporinas, se prefiere su administración en casos de ortopedia y cirugía contaminada dos a tres días antes y, dependiendo del grado de contaminación, por siete días a un mes (o más) después, para evitar una osteomielitis. Se le ha utilizado contra infecciones de tejidos blandos cuando se requiere una cefalosporina durante tratamientos prolongados. La cefazolina sódica inyectable se encuentra disponible solamente congelada, y aunque es lo mismo que la cefazolina sódica estéril, esto hace que su uso sea poco práctico en medicina veterinaria. Como se mencionó, la aplicación de cualquier cefalosporina por vía IM es dolorosa, excepto en el caso de la cefazolina.

Perros y gatos: la dosis por vía IV es de 11-33 mg/kg/8 h o 20-22 mg/kg/2½ h para profilaxis quirúrgica.

Caballos: se recomiendan por vía IV o IM 11 mg/kg/12 h, y para potros, por vía IV 20 mg/kg/8-12 horas.

Vacas, ovejas y cabras: se menciona que es útil en el tratamiento de mastitis administrando una dosis de 15-20 mg/kg/8-12 horas.

Interacciones

Se le puede mezclar con soluciones de aminoácidos, de dextrosa, de Ringer o salina fisiológica. En general no se recomienda la administración de cefazolina sódica con otros fármacos, como vitaminas, soluciones de Ca^{2+}, aminoácidos u otros β-lactámicos. Es posible que el probenecid prolongue su estancia en el organismo por el mismo mecanismo por el que se logra este efecto junto con la penicilina.

Se menciona que las cefalosporinas no deben administrarse con aminoglucósidos, pero esta interacción no se aplica a todo el grupo y, de hecho, hay evidencias de que algunas cefalosporinas como la cefazolina tienen un efecto protector contra la nefrotoxicosis por aminoglucósidos en ratas.

Tiempo de retiro

Se han realizado estudios en vacas en los que se demuestra que después de administrar la cefazolina, los residuos en leche son <50 ppb a la séptima ordeña y <25 ppb a la octava. En los tejidos, se encuentra sólo en riñón e hígado a las 3 h del tratamiento.

En vacas que se encuentran en el periodo seco, se demostró que los residuos de cefazolina benzatínica en la leche declinan de 3 500-16 500 ppb en el séptimo día, a 40-1 400 ppb el día 14. A los 21 días, la cantidad varía ampliamente de 25 a 600 ppb. En otros tejidos ya no se detectan residuos a los 21 días del útimo tratamiento. En

Fig. 11-16. Fórmula estructural de la cefapirina sódica.

los tejidos de cabras y ovejas, los residuos a los 21 días se encuentran por debajo de los límites establecidos.

Cefapirina sódica

La fórmula condensada de la cefapirina es $C_{17}H_{16}N_3NaO_6S_2$ (fig. 11-16). Tiene peso molecular de 445.46 Da. Es un polvo blanco cristalino, sin olor o con un ligero olor peculiar. Su pKa es de 2.15-5.44. Es muy soluble en agua, insoluble en solventes orgánicos y poco soluble en alcohol. Después de su reconstitución y según el diluyente, las soluciones mantienen su potencia por 12-48 h a temperatura ambiente y en refrigeración durante 10 días. Los cambios de color (amarillento) no afectan su potencia. Si se congela después de su reconstitución con agua estéril, agua bacteriostática, NaCl al 0.9% o dextrosa al 5%, las soluciones mantienen su potencia por más de 60 días a –15°C. Los tubos intramamarios no se deben exponer al sol o a temperaturas extremas. Se debe mantener en recipientes estériles.

Farmacocinética

La cefapirina no se absorbe por VO, así que la única vía para efecto sistémico es la IM, con biodisponibilidad de 95%. Tiene volumen de distribución/área (Vd_{AUC}) de 0.32 L/kg en perros, de 0.335-0.399 L/kg en vacas y de 0.17-0.188 L/kg en caballos. Su depuración es de 8.9 ml/min/kg en perros, 12.66 ml/min/kg en vacas y 7.8-10 ml/min/kg en caballos. La vida media es de 25 min en perros, 64-70 min en vacas y 25-55 min en caballos. Estudios realizados en ratas, ratones y perros demuestran que se metaboliza convirtiéndose a desacetilcefapirina, que finalmente es el metabolito que se encuentra en la leche.

Indicaciones y dosis

No existen preparados inyectables para grandes especies, y en pequeñas especies se utilizan los productos de uso humano, aunque solamente en aquellos casos en que se requiera un tratamiento de corta duración.

Perros y gatos: se usan 10-30 mg/kg/4-8 h por vía IM, IV o subcutánea.

Vacas: principalmente cefapirina sódica para el tratamiento de la mastitis por vía intramamaria o cefapirina benzatínica para el secado. La dosis/cuarto es de 200-300 mg/12 h. Se aplica el tubo intramamario dando un masaje y sin ordeñar entre los tratamientos. Se utiliza en el tratamiento de endometritis junto con prostaglandina $F_2\alpha$ o análogos.

Caballos (incluyendo potros): se aplican vía IM 20 mg/kg/8-12 h. Si se aplica junto con probenecid se administran 50 mg/kg por sonda nasogástrica.

Cerdos: se administra en dosis de 10 mg/kilogramo.

Efectos adversos

Pueden ocurrir reacciones locales, como inflamación y dolor.

Interacciones

Debido a la incompatibilidad química se debe evitar la administración conjunta de este antimicrobiano con la mayoría de los fármacos, pero en particular con manitol (20%), amikacina, aminofilina, ácido ascórbico, adrenalina, noradrenalina, nitrofurantoína sódica, oxitetraciclina y otras tetraciclinas, difenilhidantoína y tiopental sódico. La mezcla y administración de cefapirina sódica con otros fármacos como las penicilinas, eritromicina y aminoglucósidos (gentamicina o kanamicina), puede resultar en una inactivación mutua. La administración de probenecid por VO en perros y caballos suele aumentar la vida media de la cefapirina, ya que reduce su excreción renal.

Tiempo de retiro

Cuando se administra la sal sódica se recomienda un tiempo de retiro para leche de 72 h, y para la sal benzatínica, de 30 días. Cuando se administra por vía parenteral se recomiendan 42 días de retiro para carne.

Cefradina

La fórmula condensada de la cefradina es $C_{16}H_{19}N_3O_4S$ (fig. 11-17). Tiene peso molecular de 349.41 Da. Es un

Fig. 11-17. Fórmula estructural de la cefradina.

Fig. 11-18. Fórmula estructural de la cefalexina.

polvo blanco cristalino con pKa de 2.6-7.3. Es poco soluble en agua, alcohol y cloroformo, y casi insoluble en éter. La solución ya reconstituida mantiene su potencia durante siete días a temperatura ambiente y 14 días en refrigeración; puede cambiar de color paja al amarillo, lo cual no afecta su potencia. Si se congela inmediatamente después de reconstituirla con agua estéril, la solución mantiene su potencia en el frasco original más de seis semanas a una temperatura de –20°C. En veterinaria se cuenta con comprimidos con cubierta entérica.

Indicaciones y dosis

Perros: se utiliza como antibacteriano para diversos padecimientos infecciosos que incluyen otitis, pioderma, prevención y tratamiento de infecciones posquirúrgicas y tratamientos prolongados de osteomielitis. Se usa en dosis de 10-25 mg/kg/6-8 o 12 h VO y por vía IM o IV en dosis de 10-25 mg/kg/6-8 h. En perros y gatos se han instituido esquemas de seis meses o más sin efectos adversos.

Caballos: en potros la dosis es de 25 mg/kg/6-8 h por vía oral.

Interacciones

Las preparaciones de cefradina contienen carbonato sódico y no son compatibles con soluciones que contengan Ca. Existe un preparado comercial para pequeñas especies con ácido clavulánico para mejorar el espectro contra bacterias resistentes productoras de β-lactamasas.

Cefalexina

El nombre químico de la cefalexina es [6R-[6α,7β(R*)]]-7-[(aminofenilacetil)amino]-3-metil-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]octo-2-ene-2-ácido carboxílico (fig. 11-18). Su fórmula condensada es $C_{16}H_{17}N_3O_4SH_2O$. El clorhidrato de cefalexina tiene peso molecular de 401.87 Da. La sal monohidratada es un polvo blanco cristalino. Tiene pKa de 5.3-7.3. Es muy soluble en agua y prácticamente insoluble en alcohol, cloroformo y éter. El clorhidrato de cefalexina es soluble en agua, acetona, alcohol, dimetilformamida y en metanol, y prácticamente insoluble en cloroformo, éter, etilacetato y alcohol isopropílico. En forma de suspensión ya reconstituida mantiene su potencia hasta por 14 días a temperatura ambiente. No debe contener más de 10% de humedad. La suspensión de cefalexina puede contener soluciones amortiguadoras, colorantes, diluyentes y saborizantes. La cefalexina debe almacenarse a temperatura <40°C, de preferencia entre 15 y 30°C.

Farmacocinética

La cefalexina es una cefalosporina de uso oral principalmente y se absorbe casi por completo en perros y gatos, aunque antes de ello se debe convertir a la sal clorhidrato, lo cual retarda en casi 2 h los valores máximos de 18.5 μg/ml en sangre después de una dosis de 12.7 mg/kg en perros y de 22.9 mg/kg en gatos. Su biodisponibilidad es cercana al 75% y tiene vida media de 1½ -2½ h. Los preparados para aplicación IM son de sal sódica, con 74% de biodisponibilidad en bovinos y vida media de 1½ h. Como se mencionó, se absorbe rápidamente y se metaboliza dando origen a diferentes compuestos. Se elimina principalmente por la orina, pero puede eliminarse también por la bilis.

Indicaciones y dosis

La cefalexina está indicada en el tratamiento de infecciones de piel y tejidos blandos causadas por microorganismos sensibles como *Pasteurella multocida, Staphylococcus aureus, S. intermedius* y *S. epidermidis,* así como algunas especies de estreptococos. Es útil como profiláctico en cirugías y ortopedia.

Vacas, ovinos y cerdos: está indicada para el tratamiento de infecciones respiratorias en dosis de 7-10 mg/kg. En vacas se utiliza la vía IM o intramamaria (cefalexina monohidratada y benzatínica, 200 mg/cuarto) para el tratamiento de mastitis por bacterias grampositivas y para el secado, respectivamente.

Perros y gatos: la dosis por VO es de 11-33 mg/kg/6-8 o 12 h; la dosis más alta se usa en el tratamiento de

la osteomielitis por *Staphylococcus aureus* y después se puede aplicar un esquema intermedio, al igual que en el caso de piodermas. Los piodermas recurrentes necesitan hasta tres meses de tratamiento, y los profundos, de seis meses, sin olvidar el seguimiento de la función renal e integridad de la médula ósea. En perros puede ser de utilidad en infecciones de vías urinarias y tejidos blandos.

Aves silvestres: se usa a razón de 35-50 mg/kg/2-6 h por VO; las aves de talla grande mantienen las concentraciones séricas durante más tiempo que las pequeñas, y en pájaros pequeños con infecciones graves se puede lograr una adecuada concentración si se administra cada 2-4 h. No se usa en avicultura.

Efectos adversos

La cefalexina produce en raras ocasiones salivación, taquipnea y excitabilidad en perros, así como emesis y fiebre en gatos. Los tratamientos prolongados en caballos pueden inducir diarrea. No se conocen efectos adversos en bovinos.

Interacciones

Existen preparados de cefalexina con polimixina B para aplicación parenteral en vacas para tratamiento de la mastitis, pero en la mayoría de los casos el prolongado tiempo de eliminación de la polimixina (7-14 días) hace impráctica esta combinación.

Tiempo de retiro

Cuando se administra cefalexina sódica en vacas, ovejas y cerdos a razón de 7 mg/kg/día/5 días, no se detectan residuos en leche a las 24 h. En vacas, con dosis de 200 mg/cuarto, después de 12 h del último tratamiento se encuentran los siguientes residuos: tejido mamario: 513-1 267 ppb; riñón: 553-1 378 ppb; hígado: 47-94 ppb; grasa: 37-299 ppb y músculo: 20-199 ppb. Estas concentraciones decaen rápidamente hasta valores no detectables en 24-36 horas.

Cefadroxilo

El cefadroxilo es una cefalosporina semisintética que se expende como cefadroxilo monohidratado. Su nombre químico es [6R-[6α,7β(R*)]]-7-[[amino-(4-hidroxifenil) acetil]amino]-3-metil-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0] octo-2-ene-2-ácido carboxílico monohidrato (fig. 11-19). Su fórmula condensada es $C_{16}H_{17}N_3O_5SH_2O$. Tiene peso molecular de 381.41 Da; en el caso de la sal hemidratatada ese valor es de 372.29 Da, y en el del cefadroxilo anhidro es de 363.4 Da. Es soluble en agua, parcialmente soluble en alcohol y prácticamente insoluble en éter y cloroformo. Es de color blanco a blanco amarillento.

Fig. 11-19. Fórmula estructural del cefadroxilo.

Una vez reconstituida mantiene su estabilidad hasta por 14 días cuando se encuentra a temperatura entre 2-8°C. En suspensión puede contener soluciones amortiguadoras, colorantes, saborizantes y diluyentes. Esta suspensión tiene pH de 4.5 y no debe contener más de 2% de agua.

Farmacocinética

En perros y gatos se absorbe bien después de su administración por VO, y de modo muy variable en caballos. Tiene biodisponibilidad de 36-99.8%. Al parecer la comida no interfiere con su absorción. En perros, después de una dosis de 22 mg/kg se logran valores máximos de 18.6 μg/ml en 1-2 h, y se une a las proteínas plasmáticas en un 20%. En el perro tiene vida media de 2 h, en el gato de 3 h y en el caballo de 3 h 45 min. Se excreta por vía renal, y durante un periodo de 24 h se recupera sin biotransformar en la orina hasta un 50% del fármaco (cuadros 11-21 y 11-22).

Indicaciones y dosis

Perros y gatos: el cefadroxilo está indicado en perros para el tratamiento de infecciones del tracto genitourinario causadas por microorganismos sensibles, incluyendo *E. coli, Proteus mirabilis, Staphylococcus aureus* y *S. intermedius.* Se administra a razón de 22 mg/kg/12-24 h o 11-33 mg/kg/8 h por VO. La duración de los tratamientos varía según el caso, pero se recomiendan

Cuadro 11-21. Concentraciones mínimas inhibitorias de cefadroxilo

Microorganismo	CMI_{90} (μg/ml de cefadroxilo)
Staphylococcus aureus	2
S. pyogenes	0.5
E. coli	16
Klebsiella sp.	16
Proteus mirabilis	16
Salmonella sp.	8

Cuadro 11-22. Datos farmacocinéticos de las cefalosporinas de segunda generación

Fármaco	Dosis (mg/kg)	Unión a proteínas (%)	Vida media de eliminación (h)	Vd_{AUC} (L/kg)	Depuración (ml/min/kg)	$T_{máx}$ (min)	$Cp_{máx}$ (μg/ml)	Biodisponibilidad (%)
Cefaclor (perro)	IV: 3.75	60	2	-	6.0	45	12	80
Cefotetán (perro)	SC: 30	55	1.1	-	5.5	30-60	15	84
Cefoxitina (becerro)	IV: 20	Moderada (42-55)	1.1	0.32	4.9	70	14	74
(perro)	IV: 20	65	0.7-1,3	-	5.0	60	10	78
(caballo)	IM: 20	50	0.8	0.12	4.32	45	10	77

de 7-14 días para las vías urinarias. En perros y gatos está indicado en el tratamiento de infecciones de piel y tejidos blandos causadas por microorganismos sensibles, como *Pasteurella multocida, Staphylococcus aureus, S. intermedius* y *S. epidermidis,* así como algunas especies de estreptococos. Se le utiliza también en tratamientos prolongados (meses) de osteomielitis, previa confirmación de la sensibilidad del microorganismo implicado y verificando después si existe progreso clínico. En infecciones distintas de la osteomielitis no se sugieren tratamientos de más de 30 días, y toda extensión más allá de este plazo requiere de un seguimiento de la función renal y hepática, así como de la integridad de la médula ósea del paciente. Para el tratamiento de infecciones de piel y tejidos blandos se recomiendan al menos tres días de tratamiento.

CABALLOS: se utiliza en dosis de 10-20 mg/kg/12 h, según el progreso clínico.

Interacciones

Alternativamente en casos de osteomielitis, se pueden usar otras cefalosporinas de primera generación, como cefadrina y cefalexina, alternando algunas semanas con clindamicina. La administración con probenecid prolonga la vida media sérica del cefadroxilo.

Cefoxitina sódica

La cefoxitina sódica se clasifica como cefamicina y es un derivado semisintético de la cefamicina C, producida por *Streptomyces lactamdurans.* Su nombre químico es (6R-cis)-3-[[aminocarbonil)oxi]metil]-7-metoxi-8-oxo-7-[(2-tienilacetil)amino]-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0.]octo-2-ene-2-ácido carboxílico (fig. 11-20). La fórmula condensada es $C_{17}H_{15}N_7Na_2O_8S_4$. Tiene peso molecular de 449.44 Da. Es un polvo o granulado blanquecino higroscópico con olor característico. En solución tiene color claro (casi ámbar) pero tiende a oscurecerse dependiendo de las condiciones de almacenamiento, lo que no afecta su potencia. Su pKa es de 2.2. Es muy soluble en agua y en metanol, escasamente soluble en dimetil-formamida, ligeramente soluble en acetona, poco soluble en alcohol e insoluble en éter y cloroformo. Después de reconstituida, la solución de cefoxitina sódica inyectable mantiene su potencia por 24 h a temperatura ambiente y por 21 días en refrigeración. Una vez reconstituida no debe congelarse nuevamente, y no debe usarse si se ve turbia o con precipitado. Se descompone rápidamente en soluciones alcalinas o ácidos fuertes. La solución estéril de cefoxitina sódica puede contener una o más soluciones amortiguadoras; puede contener dextrosa o cloruro de sodio.

S O H_3CO H N H S N O O NH_2 COOH O

Fig. 11-20. Fórmula estructural de la cefoxitina.

Farmacocinética

Se aplica por vía parenteral y se elimina por secreción tubular y por filtración glomerular a través del riñón. Su vida media varía mucho cuando la función renal es deficiente. Se biotransforma poco. En caballos el volumen de distribución es de 110 ml/kg, la depuración es de 4.32 ml/min/kg y la vida media de 49 min. En becerros a dosis de 30 mg/kg, el volumen de distribución es de 318 ml/kg y la vida media de 67 min; después de la aplicación IM es de 81 min; se une un 50% a las proteínas plasmáticas. Con dosis altas de cefoxitina se puede llegar al líquido cerebroespinal y alcanzar concentraciones terapéuticas en meninges inflamadas.

Indicaciones y dosis

La cefoxitina tiene actividad contra cocos grampositivos, aunque menos que las cefalosporinas de primera generación. Muestra efecto importante contra gramnegativos como *E. coli, Klebsiella sp.* y *Proteus sp.* También tiene efecto contra *Bacteroides fragilis* y otros anaerobios. Se debe usar cuando la infección por anaerobios haya demostrado sensibilidad, y como su actividad es más específica contra gramnegativos, puede ser eficaz en las neumonías de los cerdos, así como profiláctico en cirugías del aparato GI. En ensayos realizados por los autores se encontró que la cefoxitina resultó de gran utilidad para el tratamiento de salmonelosis en becerros a dosis de 20 mg/kg/8 h/3-5 días por vía intramuscular.

Perros y gatos: se sugieren 10-22 mg/kg/8 h por vía IV; por la misma vía, en algunos casos se menciona una dosis de 30 mg/kg/6 h, o cada 8 h por vía subcutánea.

Caballos y potros: 20 mg/kg/4-6 h por vía intravenosa.

Becerros y cerdos: es posible que sea eficaz una dosis similar a la usada en caballos.

Interacciones

A diferencia de otras cefalosporinas, la cefoxitina es compatible con la mayoría de los fármacos de aplicación IV, como pueden ser amikacina, cimetidina, gentamicina, kanamicina, tobramicina, metronidazol, manitol, multivitamínicos, bicarbonato de sodio y complejos de vitaminas B y C. El probenecid en dosis de 40 mg/kg por VO aumenta su permanencia en el organismo.

Efectos adversos

- La cefoxitina puede elevar falsamente los valores de creatinina sérica y urinaria; las muestras séricas no deben tomarse dentro de las 2 h después de su administración.
- Se pueden incrementar las cetonas urinarias.
- La cefoxitina no es teratogénica en ratones o ratas, pero causa disminución en el peso fetal. Este efecto no se ha evaluado en otras especies.

Cefaclor

El cefaclor es una cefalosporina de segunda generación. Su nombre químico es [6R[6α,7β(R*)]]-7-[(aminofenil-acetil)amino]-3-cloro-8-8oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0] octo-2-ene-2-monohidrato de ácido carboxílico. Su fórmula condensada es $C_{15}H_{14}CNI_3O_4SH_2O$ (fig. 11-21). Tiene peso molecular de 385.88 Da. Es un polvo blanco cristalino. Es soluble en agua y prácticamente insoluble en metanol y cloroformo. Después de reconstituida, la suspensión mantiene su potencia durante 14 días en refrigeración. La suspensión de cefaclor puede contener una o más soluciones amortiguadoras, colorantes, diluyentes y saborizantes. El pH de la suspensión es de 2.5. El contenido de humedad no debe exceder de 2 por ciento.

Indicaciones y dosis

Perros: en cápsulas se recomienda como antibacteriano en dosis de 20 mg/kg/8 h. Aunque se ha ensayado para el tratamiento de la traqueobronquitis inespecífica en perros, no se le ha encontrado al cefaclor un nicho terapéutico específico.

Cefotetán

Su nombre químico es [6R(6α,7β)]-7-[[[4-(2-amino-1-carboxi-2-oxoetiliden)-1,3-ditietan-2-il]carbonil] amino]-7-metoxi-3[[(1-metil-1H- tetrazol-5-il)tio]metil]-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]octo-2-eno-2-ácido carboxílico (fig. 11-22). Su fórmula condensada es $C_{17} H_{15} N_7 Na_2 O_8 S_4$. Tiene peso molecular de 619.60 Da. Es un polvo amarillo claro, y el color varía dependiendo de la concentración. Es muy soluble en agua. El cefotetán disódico estéril ya reconstituido mantiene su potencia a temperatura ambiente durante 24 h, en refrigeración durante 96 h y hasta por una semana en congelación. La solución

Fig. 11-21. Fórmula estructural del cefaclor.

Fig. 11-22. Fórmula estructural del cefotetán.

debe descongelarse a temperatura ambiente antes de su aplicación. En solución tiene pH de 4.0-6.5 y no debe contener más de 1.5% de agua (cuadro 11-23).

Indicaciones y dosis

Perros y gatos: es útil para infecciones por bacterias susceptibles, en dosis de 30 mg/kg/8 h por vía intravenosa.

Bovinos: se ha utilizado para el tratamiento de la mastitis clínica en dosis de 250 mg/cuarto.

Interacciones

La mezcla y administración conjunta de antibacterianos β-lactámicos con aminoglucósidos puede resultar en la inactivación de ambos.

Efectos adversos

El cefotetán puede elevar falsamente los valores de creatinina sérica y urinaria; las muestras séricas no deben tomarse dentro de las 2 h después de su administración. Se pueden incrementar las cetonas urinarias.

Cuadro 11-23. Datos farmacológicos conocidos de las cefalosporinas de tercera generación en veterinaria

Fármaco	Unión a proteínas (%)	Vida media de eliminación (h)	Vd_{AUC} (L/kg)	Depuración (ml/min/kg)	$T_{máx}$ (min)	$Cp_{máx}$ (µg/ml)	Biodisponibilidad (%)
Cefixima (becerro)	Alta (90)	3.5-4	0.34	–	240	3.4	Fed:20-28
(perro)	Alta (82-95)	7-8	0.22	–	360 144	2 4.8	55
Cefotaxima (gato)	80	1	0.18	2.8	42 24-36 36-60	36 47 30	93-98 86.5 100
(perro)	90	0.8	0.4	10.5	30 48	47 30	85 100
(caprino)	80	0.4	–	–	–	10	–
(ovino)	80	0.3-0.4	0.78	2.9	–	15	–
Ceftiofur (becerro)	90	–	–	–	120 120	8.8 17.3	– –
(vaca) (lactando)	85	7.1 3.6	0.2 0.39	0.5 1.27	 60	 4.6	 100
(perro)	–	5 a 7	–	–	45 60 90	1.7 8.9 26.7	 90
(potro) (caballo)	85	–	0.25	–	45 60	3.6 4.4	90
(cerdo)	90	3-5	0.30	–	35	19.2	90
(ovino)	80	12-13 5-6	0.35 –	–	– 30	– 4.1-6.2	90 –

Cefotaxima sódica

La cefotaxima sódica es una cefalosporina aminotiazolílica. Su nombre químico es [6R-[6α,7β(Z)]]-3-[(acetiloxi)metil]-7-[[(2-amino-4-tiazolil)(metoximino)actil]amino]-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]octo-2-ene-2-ácido carboxílico (fig. 11-23). Su fórmula condensada es $C_{16}H_{16}N_5NaO_7S_2$. Tiene peso molecular de 477.46 Da. Es un polvo cristalino blanco-amarillo claro. La solución de cefotaxima es de color amarillo claro-ámbar, dependiendo de la concentración y del diluyente utilizado. Tiene pKa de 3.35-3.4. Es soluble en agua y en alcohol, y prácticamente insoluble en solventes orgánicos. La solución de cefotaxima sódica inyectable, después de ser descongelada, mantiene su potencia por 72 h a temperatura ambiente (20°C) o por 10 días a 5°C. No debe usarse si se ve turbia o tiene precipitado. Su estabilidad máxima se encuentra cuando el pH es de 5-7, y no debe ser reconstituida con soluciones que tengan un pH menor de 7.5. Puede contener una o más soluciones amortiguadoras. Debe ser descongelada antes de su aplicación, y si no se utiliza en su totalidad se debe volver a congelar inmediatamente. En refrigeración no pierde actividad ya diluida por un periodo hasta de 72 horas.

Farmacocinética

La cefotaxima se aplica únicamente por vía parenteral. Se distribuye bien en hueso, líquido prostático, humor acuoso, bilis, líquido peritoneal, tejido pulmonar y pleural, atraviesa la placenta y llega a la leche en concentraciones moderadas. Se une poco a las proteínas plasmáticas. Es importante recordar que es una de las cefalosporinas de tercera generación que mejor ingresa en el SNC y tejidos blandos, y es de gran utilidad en infecciones. Las cefalosporinas de primera y segunda generaciones no llegan al SNC. Cuando se administran dosis altas de cefotaxima, el fármaco entra al líquido cerebroespinal, donde alcanza concentraciones terapéuticas sobre todo cuando hay inflamación de meninges.

La cefotaxima se metaboliza parcialmente a desacetilcefotaxima, que conserva buena parte de la actividad antimicrobiana. Los compuestos desacetilados son menos activos contra *Staphylococcus sp.* Se excreta mediante secreción tubular por vía renal. En perros después de la inyección IV el volumen de distribución es de 480 ml/kg, la depuración es de 10.5 ml/min/kg y la vida media es de 45 min; por vía IM es de 50 min y por vía SC de 103 min. Después de la aplicación IM tiene biodisponibilidad de 87%, y por vía SC, de 100%. En gatos, después de la aplicación IV, la depuración es aproximadamente de 3 ml/min/kg, la vida media de 1 h y la biodisponibilidad de 93-98 por ciento.

Indicaciones y dosis

La cefotaxima tiene amplio espectro, aunque es menos activa que las cefalosporinas de primera generación contra *Staphylococcus sp.* Actúa contra microorganismos anaerobios y gramnegativos como *Klebsiella sp.*, *E. coli*, *Salmonella sp.*, *Serratia marcescens*, *Proteus sp.* y *Enterobacter sp.* La actividad de la cefotaxima contra *Pseudomonas aeruginosa* es variable. A menudo es la última opción terapéutica en pacientes con infecciones de tejidos blandos y SNC. Según la experiencia de los autores, este medicamento es un recurso de gran ayuda para casos difíciles de neumonías en caballos y perros, así como en infecciones del SNC y septicemias.

PERROS: se usan desde 10-20 hasta 50 mg/kg/8-12 h por vía IV, IM o subcutánea.

GATOS: se pueden usar dosis de 10-20 y hasta 80 mg/kg/6 h vía IM, IV o subcutánea.

POTROS: se aplican dosis desde 10-20 hasta 30 mg/kg/6 h por vía IV; en caso de sepsis neonatal o meningitis bacteriana se requiere una dosis de 40 mg/kg/6 h por vía intravenosa.

YEGUAS: con endometritis de tercer grado y previo antibiograma, se recomienda un total de 8 g de cefotaxima, aplicando 4 g por vía intrauterina y 4 g vía IV (cuando no se escatime en el costo del tratamiento); con ello se han tenido buenos resultados pero no óptimos, pues se sabe que los problemas de este tipo tienen un componente considerable de respuesta inmunitaria local escasa mediada por actividad ovárica-estrogénica

Fig. 11-23. Fórmula estructural de la cefotaxima.

Fig. 11-24. Fórmula estructural de la ceftriaxona.

deficiente. Se recomienda el lavado uterino con solución salina fisiológica abundante antes de la administración de cefotaxima intrauterina.

CAPRINOS: es útil para el tratamiento de infecciones en dosis de 50 mg/kg/12 h por vía intravenosa.

AVES DE ORNATO: se recomienda la dosis de 50-100 mg/kg/8 h por vía intramuscular.

Efectos adversos

Las disfunciones hepáticas graves pueden inhibir el metabolismo de la cefotaxima, aunque esto no parece afectar el resultado clínico en el caso del esquema de unos cuantos días.

Interacciones

La cefotaxima es compatible con la mayoría de las soluciones de líquidos y electrólitos usadas por vía IV y con metronidazol. El probenecid aumenta su permanencia en el organismo, un dato importante que puede mejorar su actividad clínica y extiende el intervalo entre las dosis.

Ceftriaxona

La ceftriaxona sódica es un polvo cristalino, soluble en agua. Su nombre químico es [6R-[6,7β,(Z)]]-7-[[(2-amino-4-tiazolil)(metoxiimino)acetil]amino]-8-oxo-3-[[(1,2,5,6-tetrahidro-2-metil-5,6-dioxo-1,2,4-triazina-3-il)tio]metil]-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]octo-2-eno-2-ácido carboxílico (fig. 11-24). Su fórmula condensada es $C_{18}H_{18}N_8O_7S_3$. Tiene peso molecular de 554.59 Da. Sus derivados son la sal disódica y el hemiheptahidrato. Una vez hecha la solución, se mantiene estable 48 h en refrigeración.

Farmacocinética

Tiene vida media prolongada y buena penetración hacia el SNC. No se absorbe por VO y se recomienda utilizarla por vía parenteral. Se distribuye ampliamente. Las concentraciones en el SNC se incrementan en casos de meningitis. Atraviesa la placenta y se pueden encontrar pequeñas cantidades en leche. Se elimina por vía renal y por otras vías. No se requieren ajustar las dosis en casos de insuficiencia renal, excepto cuando existan uremia grave o daño hepático (cuadro 11-24).

Indicaciones y dosis

Está indicada para el tratamiento de infecciones realmente muy graves, en particular en casos de infecciones por enterobacterias que no son susceptibles a otros agentes. La baja toxicidad de esta cefalosporina en todas las especies en las que se ha aplicado sugiere que es posible su administración cada 8-12 h en casos especialmente graves; la dosis se puede elevar al doble sin que se observe ningún efecto indeseable (cuadro 11-25).

Cuadro 11-24. Algunos datos farmacocinéticos de la ceftriaxona

Especie	Vd (L/kg)	Depuración (ml/kg/min)	Vida media de eliminación (h)	$Cp_{máx}$ (μ/ml); dosis: 5 mg/kg* o 10 mg/kg**
Perros	0.40	4.5	0.85	** 18
Ovino	0.30	3.7	1.2	* 10
Becerro	0.35	3.8	1.4	* 8
Cerdo	0.45	3.2	1.4	* 9

Cuadro 11-25. Eficacia clínica de la ceftriaxona (5 mg/kg IM) y ceftiofur (2 mg/kg IM) en el tratamiento de enfermedades respiratorias en becerros

GRUPOS	Tipo de tratamiento/ número de becerros	X ± DE número de tratamientos para cura clínica	X ± DE tiempo para llegar a temperatura basal	X ± DE ganancia de peso diaria	Mortandad	Casos en que se cambió tratamiento*	Recaídas
Ceftriaxona	Metafiláctico/15	1.8 ± 0.8	25.46 ± 9.9	551 ± 15	0	NO	0
	Al inicio/15	3.8 ± 1.08	38.66 ± 5.2	426 ± 59	0	NO	1
	Enfermedad avanzada/15	5 ± 1.04	49.2 ± 3.98	369 ± 44	1	1	3
Ceftiofur	Metafiláctico/15	1.9 ± 0.7	29.43 ± 8.3	541 ± 21	0	0	1
	Al inicio/15	4.2 ± 1.1	39.33 ± 4.5	403 ± 49	0	1	1
	Enfermedad avanzada/15	5.3 ± 1.3	55.06 ± 4.5	347 ± 20	1	1	3

* Los animales que requirieron otro tratamiento (adición de otro antibacteriano o cambio a otro medicamento) fueron considerados no curados.

PERROS Y GATOS: 10-20 mg/kg/12 h/7-10 días.

CABALLOS: 10-25 hasta 50 mg/kg/12 h por vías IV o intramuscular.

CERDOS: ha resultado altamente eficaz para resolver problemas respiratorios a dosis que fluctúan entre 5-10 mg/kilogramo.

BOVINOS: en un ensayo realizado por los autores con ceftriaxona (5 mg/kg) se demostró notable eficacia clínica, comparable a la del ceftiofur (2 mg/kg); estos resultados concuerdan con lo observado en cerdos.

Efectos adversos

La ceftriaxona, al igual que otras cefalosporinas, puede provocar falsos positivos en la prueba de determinación de glucosa en orina; con concentraciones superiores a los 50 µg/ml son posibles valores falsos de creatinina sérica. En ratas no se han observado efectos teratogénicos, aun con dosis 20 veces superiores a las recomendadas.

Interacciones

Como se mencionó, no todas las cefalosporinas interactúan de manera negativa cuando se les combina con aminoglucósidos. En el caso de la ceftriaxona, combinada con éstos tiene efecto sinérgico contra algunas bacterias que normalmente son resistentes.

Latamoxef (lamoxactam-moxalactam)

Esta cefalosporina difiere de las demás porque tiene un átomo de oxígeno que sustituye a un sulfuro en el C1. Su nombre químico es 7-[[carboxi(4-hidroxifenil)acetil]amino]-7-metoxi-3-[[(1-metil-1H-tetrazol- 5-il)tio] metil]-8-oxo-5-oxa-1-azabiciclo[4.2.0]octo-2-eno-2-ácido carboxílico. Su fórmula condensada es $C_{20}H_{20}N_6O_9S$. Tiene peso molecular de 520.48 Da y está compuesto por C en 46.15%, H en 3.87%, N en 16.15%, O en 27.67% y S en 6.16%. Es un polvo incoloro. Tiene un derivado, que es la sal disódica.

Indicaciones y dosis

Es útil contra bacterias anaerobias y gramnegativas; contra grampositivas tiene actividad mínima. Es muy activa contra *Bacteroides fragilis, Citrobacter sp.* y *Enterobacter sp.* (cuadro 11-26).

CABALLOS: se menciona que puede ser útil una dosis de 50 mg/kg/6 h por vía IV o intramuscular.

Cefoperazona

En una cefalosporina con un anillo piperazínico que le brinda eficacia contra *Proteus sp.* y *Pseudomonas sp.* Su nombre químico es [6R-[6α,7β(R*)]]-7-[[[[(4-etil-2,3-dioxo-1-piperazinil)carbonil]amino](4-hidroxifenil)

Cuadro 11-26. Susceptibilidad (%) de algunos patógenos hacia el latamoxef

Microorganismo	Porcentaje
Enterobacter aerogenes	100
E. coli	100
Klebsiella pneumoniae	100
Proteus mirabilis	100
Pseudomonas aeruginosa	53
Serratia sp.	96
Staphylococcus aureus	92

acetil]amino]-3-[[(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tio]metil]-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]octo-2-eno-2-ácido carboxílico (fig. 11-25). Su fórmula condensada es $C_{25}H_{27}N_9O_8S_2$. Tiene peso molecular de 645.68 Da y está compuesta de C en 46.51%, H en 4.21%, N en 19.52%, O en 19.82% y S en 9.93%. Es una cefalosporina estable en medios con pH de 4-7. Es un polvo blanco cristalino, soluble en agua hasta casi 350 mg/mililitro.

Farmacocinética

Únicamente se le aplica por vía IM o IV. No se absorbe por VO. Se distribuye ampliamente en todo el organismo. En vacas, presenta volumen de distribución/área muy elevado de 1.3 L/kg, vida media de eliminación de 2-3 h y depuración de 8 ml/kg/min. Su acceso al SNC es limitado. Atraviesa la barrera placentaria y llega bien a la glándula mamaria, donde penetra mejor en el tejido que otras cefalosporinas y llega incluso a la leche. Se excreta principalmente por vía biliar, por lo que su cinética no varía en animales con insuficiencia renal. Además, se elimina también por orina y en cantidades muy pequeñas por leche.

Indicaciones y dosis

Sólo se utiliza contra infecciones graves del aparato respiratorio y en ocasiones para mastitis. Es una excelente opción en neumonías y diarreas en becerros. Es particularmente activa en casos de infecciones sistémicas por enterobacterias.

Vacas: también se le ha usado con éxito en el tratamiento de la mastitis debido a su amplio espectro y a que no es un producto irritante. Mantiene valores significativos en el cuarto mamario tratado con una dosis de 250 mg, aun después de la tercera o cuarta ordeña. También se menciona que puede utilizarse una dosis de 5-10 mg/kg/1-2 veces/día.

Caballos: pueden administrarse 30-50 mg/kg/8-12 h por vía IM, pero cabe mencionar que ésta es una dosis que se extrapoló de la utilizada en seres humanos.

Efectos adversos

La gran excreción biliar de la cefoperazona puede provocar cambios en la flora gastrointestinal y diarrea. El grupo N-metiltiotetrazol puede ocasionar hipoprotrombinemia.

Interacciones

La cefoperazona es compatible con heparina, sodio, cimetidina, clindamicina y furosemida. Cuando se administra con ácido clavulánico o con sulbactam actúa de modo sinérgico, al igual que con los aminoglucósidos, pero no se debe mezclar en la misma jeringa, pues son incompatibles químicamente. Otras interacciones la inactivan, por lo que se recomienda que no se mezcle *in vitro*.

Tiempo de retiro

Para ordeña, el tiempo de retiro no es más prolongado que el de otras cefalosporinas y puede establecerse en más de cuatro ordeñas.

Cefixima

Su nombre químico es [6R-[6α,7β(Z)]]-7-[[(2-amino-4-tiazolil)(carboximetoxi-imino)acetil]amino]-3-ete-

Fig. 11-25. Fórmula estructural de la cefoperazona.

Fig. 11-26. Fórmula estructural de la cefixima.

nil-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]octo-2-eno-2-ácido carboxílico (fig. 11-26). Su fórmula condensada es $C_{16}H_{15}N_5O_7S_2$. Tiene peso molecular de 507.51 Da. Es un polvo cristalino, de color blanco a amarillo claro. Es soluble en metanol, glicerina y propilenglicol, poco soluble en acetona, alcohol, sorbitol y octanol, y prácticamente insoluble en éter, etilacetato, hexano y agua. La suspensión de cefixima ya reconstituida para uso por VO mantiene su potencia durante 10 días a temperatura ambiente y 14 días en refrigeración. La suspensión puede contener diluyentes, saborizantes, preservativos y agentes suspensores. Se debe mantener en recipientes cerrados, y debe estar especificado que se encuentra en la forma trihidratada. En solución tiene pH de 2.5-4.5. Las tabletas y la suspensión ya reconstituida de cefixima se deben almacenar en lugares con temperatura <40°C, de preferencia entre 15-30°C.

Farmacocinética

La administración junto con el alimento puede disminuir su biodisponibilidad en un 50 por ciento.

Indicaciones y dosis

Cerdos: se recomienda para el tratamiento de cistitis e infecciones de vías urinarias en forma de suspensión en dosis de 5 mg/kg/12-24 h; para el tratamiento de infecciones óseas, dermatológicas y de tejidos blandos se sugiere administrarla durante dos a cuatro semanas.

Ceftiofur sódico

El ceftiofur es una cefalosporina que no está bien definida en el grupo de cefalosporinas de tercera generación, por lo que se clasifica como una cefalosporina de "nueva generación" (fig. 11-27). Tiene actividad contra bacterias grampositivas, incluyendo una buena actividad contra estreptococos. Sin embargo, su actividad es deficiente contra *Pseudomonas sp.*, en comparación con las cefalosporinas de tercera generación. Actúa contra bacterias anaerobias que producen β-lactamasas, como *Fusobacterium necrophorum* y *Bacteroides melaninogenicus.* Es una cefalosporina muy similar a la cefotaxima y comparte muchas propiedades con ella. El ceftiofur, llamado "de nueva generación", empezó a usarse en vacas y cerdos, pero de manera empírica se utiliza en casi todas las especies domésticas, incluso en la recepción de pollos como diluyente de la vacuna de Marek. Su nombre químico es [6R-[6α,7β(Z)]]-7-[[(2-amino-4-tiazolil)(metoxiimino)acetil]amino]-3-[[(2-furanilcarbonil)tio]metil]-8-oxo-5-tia-1-azabiciclo[4.2.0]octo-2-eno-2-ácido carboxílico. La fórmula condensada del ceftiofur clorhidrato es $C_{19}H_{17}N_5O_7S_3HCl$, y la del ceftiofur sódico es $C_{19}H_{16}N_5NaO_7S_3$. El peso molecular del clorhidrato de ceftiofur es de 560.04 Da, y del ceftiofur sódico, de 545.56 Da. La solubilidad del ceftiofur sódico depende del pH (>400 mg/ml a pH >5.5). Se utiliza la sal sódica de ceftiofur, que se debe almacenar en refrigerador y proteger de la luz. La solución en refrigeración es estable por cinco días.

Fig. 11-27. Fórmula estructural del ceftiofur.

Cuadro 11-27. Principales indicaciones y dosis de ceftiofur

Especie	Tratamiento	Vía y dosis
Bovino	Infecciones respiratorias y necrobacilosis interdigital asociada a *Fusobacterium necrophorum* y *Bacteroides melaninogenicus*	1.1-2.2 mg/kg/día/3-5 días, vía IM
Pollo	Infecciones por *E. coli*	0.08-0.2 mg/ave/1 día, vía SC, a la recepción
Pavo	Infecciones por *E. coli*	0.17-0.5 mg/ave/1 solo día, vía SC
Perro	Infecciones urinarias por bacterias sensibles como *E. coli, Proteus mirabilis, S. aureus* y *S. intermedius*	2.2 mg/kg/día/5 días, vía SC
Caballo y potro	Infecciones respiratorias por *Streptococcus zooepidermicus.* Otras infecciones bacterianas	0.5-2.2 mg/kg/día, no más de 3 días, vía IM
Cerdo	Infecciones respiratorias asociadas a *Pasteurella haemolytica* y *multocida, Actinobacillus pleuropneumoniae, E. coli* y *Haemophilus somnus*	3-5 mg/kg/24 h/1-3 días, vía IM
Ovino y bovino	Infecciones respiratorias por *Pasteurella haemolytica* y *P. multocida*	1.1-2.2 mg/kg/día/3 días, vía IM

El ceftiofur sódico estéril ya reconstituido mantiene su potencia por siete días a temperaturas de 2-8°C o durante 12 h a temperaturas de 15-30°C; puede ser descongelado a temperatura ambiente o con agua tibia, y no deberá volverse a congelar. Su color varía de blanquecino a levemente oscuro, sin que se altere su actividad antimicrobiana.

Farmacocinética

En vacas, cerdos y caballos sólo se aplica por vía IM y tiene vida media de 3½-4 h. Es probable que también en perros tenga este comportamiento, pero aún no se ha demostrado.

A pesar de su notable eficacia clínica, es notable el hecho de que el alto porcentaje de unión a proteínas plasmáticas del ceftiofur limita su actividad biológica en alguna medida. Se convierte rápidamente en desfuroilceftiofur, manteniendo una estructura similar y una actividad microbiológica casi igual. *Staphylococcus aureus* es menos sensible al desfuroilceftiofur que al ceftiofur, y existe variación en la susceptibilidad de *Proteus mirabilis* hacia este metabolito del ceftiofur.

Después de la administración por vía IM en cerdos, vacas y caballos, se logran concentraciones máximas a los 45 min. El medicamento se distribuye en todo el organismo y llega en concentraciones adecuadas a la mayoría de los tejidos, incluyendo próstata y en particular a vías respiratorias, donde alcanza concentraciones óptimas antibacterianas por 12 h y una CMI por 24 horas.

Indicaciones y dosis

El ceftiofur se ha utilizado en una amplia variedad de infecciones de origen bacteriano. Por su costo no se le indica como la primera opción en muchas infecciones, pero por su amplio espectro es un recurso de gran valor contra las infecciones de los tejidos blandos (cuadro 11-27).

Efectos adversos

En perros, si se administra ceftiofur en dosis tres a cinco veces mayores a las indicadas o cuando el tratamiento se prolonga hasta seis semanas, ocurren anemia y trombocitopenia. Estos efectos son reversibles, y los pacientes mejoran su condición cuando se interrumpe el tratamiento.

Interacciones

La administración conjunta de probenecid por vía oral parece que no altera la excreción del ceftiofur.

Tiempo de retiro

El clorhidrato de ceftiofur en solución inyectable puede provocar en los tejidos áreas muertas o de regeneración, que se observan decoloradas. Se recomienda el decomiso de las partes afectadas de la canal. En Estados Unidos, cuando se utiliza ceftiofur sódico no hay tiempo de retiro, ni para leche ni para carne. En Inglaterra, se menciona que cuando se usa ceftiofur sódico el tiempo de retiro para carne de bovino es de 8 h, para carne de cerdo de 12 h y para pollos de 21 días; si se administra ceftiofur clorhidrato en cerdos, es de cinco días. En Australia, después de administrar ceftiofur sódico el tiempo de retiro para carne de bovino es de un día y para leche es de cero.

12 Aminoglucósidos y aminociclitoles

Este capítulo comprende:

- **Aminoglucósidos**
  - Farmacodinámica
  - Farmacocinética
  - Indicaciones
  - Resistencia
  - Efectos adversos
  - Tratamiento de los efectos adversos
  - Interacciones
  - Tiempo de retiro
  - Estreptomicina
  - Dihidroestreptomicina
  - Kanamicina
  - Amikacina
  - Gentamicina
  - Neomicina
  - Tobramicina
  - Bambermicina
- **Aminociclitoles**
  - Apramicina
  - Espectinomicina

Aminoglucósidos

En este capítulo se presenta un análisis sobre la farmacología clínica de los aminoglucósidos (AG) y se considera un grupo análogo, el de los aminociclitoles (AC). Los aminoglucósidos son una clase de antimicrobianos obtenidos a partir de *Streptomyces sp.*, *Micromonospora sp.* y *Bacillus sp.* Son muy solubles en agua y poco solubles en lípidos. Su peso molecular varía de 400 a 500 Da. Su estructura determina su actividad antimicrobiana, su toxicidad y la resistencia que generan. Los aminoglucósidos son estables químicamente en medios con un amplio espectro de valores de pH y temperatura. Son aminoazúcares policatiónicos que se ionizan en gran proporción en los líquidos corporales. Poseen pKa de 7.2-8.8 y su capacidad de difusión es limitada.

Farmacodinámica

El mecanismo de acción de aminoglucósidos y aminociclitoles se ha explicado en términos de la unión del antibiótico con una proteína receptora en la membrana bacteriana; en el caso de la estreptomicina se sabe que es la P10. Dicha unión es facilitada por la electropositividad de los aminoglucósidos y por la electronegatividad de la superficie celular. El antibiótico ingresa a la bacteria por transporte activo dependiente de oxígeno y relacionado con el transporte de electrones. Al parecer, esto altera la permeabilidad de la membrana bacteriana, lo que explica el sinergismo antimicrobiano que logran los aminoglucósidos con otros fármacos como los β-lactámicos. Los microorganismos anaerobios no son atacados, debido al tipo de vía que utilizan los aminoglucósidos para ingresar a la célula. Dentro del citoplasma bacteriano, se unen de manera irreversible a los receptores proteínicos en la unidad ribosómica de 30S y en mucho menor proporción a la de 50S. En la primera bloquean la formación de mRNA (ácido ribonucleico mensajero) y tRNA (ácido ribonucleico transportador), y como resultado se produce una proteína no funcional. La combinación del efecto en la membrana y la alteración de la síntesis proteínica induce bacteriólisis, efecto poco común de los antibacterianos que interfieren en la síntesis de proteínas. Asimismo, el fármaco se difunde por la membrana externa de la bacteria gramnegativa a través de los canales acuosos formados por las proteínas denominadas "porinas". Una característica de la actividad de los aminoglucósidos es que la destrucción bacteriana depende de la concentración, por lo que se hace evidente el efecto posantibiótico (EPA). Éste se define como la supresión persistente de la proliferación bacteriana después de que se ha eliminado el agente antibacteriano del organismo. El efecto bactericida persiste, aun cuando las concentraciones séricas caen por debajo de las concentraciones mínimas inhibitorias (CMI).

Farmacocinética

En condiciones habituales los aminoglucósidos no se absorben a su paso por el tubo GI; por lo tanto, cuando se administran por VO su eficacia antibacteriana se limita a la luz (lumen) intestinal. En casos de infecciones por *Salmonella sp.* o bacterias invasoras, la bacteriemia puede combatirse mediante la aplicación parenteral de aminoglucósidos. En potros se ha informado de nefrotoxicosis por la aplicación constante de neomicina en heridas externas de la piel. Los aminoglucósidos administrados por vías IM o SC se absorben rápidamente y casi por completo desde los sitios de aplicación, logrando valores pico en aproximadamente 30 min. Por estas vías, la biodisponibilidad de los aminoglucósidos es por lo menos del 90%. La absorción a través de mucosas es rápida, y por vía IP es casi tan veloz como por la vía IV. La absorción limitada por vía tópica permite el uso de aminoglucósidos en heridas para efecto local. Dada la ionización de los aminoglucósidos y los aminociclitoles, su difusión es limitada fuera del compartimiento sanguíneo, y al parecer la cantidad de aminoglucósido que se detecta en los tejidos depende linealmente de la dosis administrada. Los aminoglucósidos no se distribuyen bien cuando tienen que atravesar barreras membranosas, por lo que no se encuentran concentraciones medibles en tejido cerebral o respiratorio, líquidos cerebroespinal u ocular y secreciones, aun administrando gentamicina o amikacina, que tienen mejor distribución. Como la penetración de los aminoglucósidos al tejido pulmonar se describe apenas como intermedia, se ha sugerido que para el tratamiento de infecciones bacterianas a este nivel se aplique el aminoglucósido elegido por vía IV, con lo cual se logra un gradiente de concentración adecuado entre el plasma y el tejido pulmonar y se favorece su penetración. Los sitios en que predomina la acumulación de estos fármacos son corteza renal y oído interno, por lo que pueden dañar las células ciliares y producir sordera. Por su limitada distribución se les ha utilizado con éxito en septicemias producidas por bacterias aerobias gramnegativas.

Debido a que la mayoría de los aminoglucósidos se encuentran en forma libre y su peso molecular es bajo (400-500 Da), hay una adecuada filtración glomerular, que sólo se encuentra limitada por la atracción de los aminoglucósidos a la electronegatividad de la membrana glomerular. En el filtrado glomerular los aminoglucósidos son captados por las células tubulares con cargas contrarias, forman complejos entre fosfolípidos y el aminoglucósido y dan lugar a vesículas pinocitósicas que se incorporan a los lisosomas. Una vez dentro de las células tubulares, el fármaco puede provocar disfunciones en lisosomas, mitocondrias y enzimas y como consecuencia alterar la filtración glomerular.

También se encuentran moléculas libres en el citoplasma, lo que da lugar a la acumulación de los

aminoglucósidos, aún en contra de gradientes de concentración. Las concentraciones renales pueden ser 100 veces mayores que las del plasma y más en casos de septicemia. Al suspenderse la aplicación del aminoglucósido, se inicia su eliminación lenta con una vida media de por lo menos 30 h, pero puede llegar a ser hasta de 59 días. El 80-85% se excreta por la orina y el resto se fija al riñón; prácticamente no hay biotransformación. Sólo en los bovinos una pequeña porción se excreta en la bilis. Ya que los riñones son los principales órganos de excreción y acumulación de los aminoglucósidos, el análisis de eliminación se hace directamente en orina.

Indicaciones

Los aminoglucósidos se utilizan principalmente en el tratamiento de infecciones causadas por microorganismos aeróbicos gramnegativos y pueden tener actividad contra algunos grampositivos, como *Staphylococcus aureus*, algunas especies de micobacterias, micoplasmas y espiroquetas. Su uso se limita al tratamiento de infecciones por gramnegativos resistentes a otros fármacos menos tóxicos y con periodos de retiro más cortos. Estos fármacos se han aplicado con éxito por vía intramamaria una vez ordeñada la vaca, pues la presencia de líquido orgánico reduce su eficacia en 80-100%. Con estos antibacterianos se obtienen mejores resultados terapéuticos al inicio de una infección, es decir, antes de que se modifiquen las condiciones microambientales del área afectada; un tejido infectado con secreciones, pus y cationes puede disminuir su eficacia, ya que se forman complejos con las proteínas de exudados. A la menor eficacia también contribuyen la presencia de iones bivalentes y la baja presión parcial de oxígeno. De ahí que resulte poco racional la aplicación de aminoglucósidos por vía intrauterina en yeguas con endometritis.

La estrategia para aplicar aminoglucósidos debe considerar varios factores:

1. Los aminoglucósidos matan bacterias por un mecanismo que depende de la *concentración* más que del tiempo de exposición al antibiótico. Un pico alto de aminoglucósidos suele provocar la muerte de la mayoría de las bacterias sensibles y también puede causar un prolongado efecto posantibiótico (EPA).
2. El EPA se debe a la administración de concentraciones altas de aminoglucósidos, lo que provoca cambios celulares en los patógenos, que inevitablemente les causará la muerte. El EPA puede ser más corto en animales neutropénicos y prolongado en animales con deterioro renal.
3. Inclusive en la misma especie animal, las concentraciones séricas producidas por un mismo aminoglucósido pueden variar ampliamente. Con el fin de maximizar el efecto terapéutico y minimizar la toxicidad, se investiga la posibilidad de administrar los aminoglucósidos con un intervalo de 24 h en dosis elevada (véase Gentamicina más adelante).
4. El veterinario deberá tener siempre presente que, debido al estrecho margen de seguridad entre la dosis tóxica y la terapéutica, existe el riesgo de provocar toxicosis en la mayoría de los casos.

Resistencia

La inducción de resistencias a los aminoglucósidos es relativamente rápida, y al parecer es mediada por la generación de enzimas inactivadoras de los antibióticos; la producción de éstas es dependiente de plásmidos. Por tanto, esa resistencia es transmisible. No se recomienda la administración de dosis subterapéuticas en poblaciones animales, debido a que puede incrementarse rápidamente la resistencia de algunas bacterias como *E.coli*. De hecho, en muchos países, como EUA, no se recomienda su uso en animales productores de carne y leche.

Efectos adversos

La información acerca de la toxicidad de los aminoglucósidos ha sido tomada primariamente de bibliografía sobre terapéutica y efectos en seres humanos. En cualquier especie animal pueden causar ototoxicosis. Es difícil que en condiciones clínicas normales se logre detectar ésta. Si se sospecha decremento de la audición en fase temprana, sólo se podrá confirmar con potenciales evocados (medición electroencefalográfica de la audición). Se ha dicho que la sordera inducida por aminoglucósidos es irreversible, pero no es así cuando se detecta temprano; el efecto de lesión vestibular y auditiva se presenta más a menudo en aquellos animales que coincidentemente reciben un suplemento que contenga lisina.

En medicina veterinaria, la principal toxicidad de los aminoglucósidos es la nefrotoxicidad. En particular, la toxicidad se manifiesta en las células tubulares, pero en ocasiones hay daño glomerular. El riñón ofrece una amplia superficie de contacto por el sistema tubular y es blanco fácil de la toxicidad de los aminoglucósidos, pues recibe 25% del gasto cardiaco. El mecanismo exacto de la toxicidad no es claro, pero se sabe que los aminoglucósidos se unen a fosfolípidos de las membranas celulares, afectando su fluidez y presión, al igual que la estabilidad iónica de la membrana; también se liberan iones Ca^{2+} que sirven como enlaces para la formación de vesículas endotóxicas, que se agregan a los lisosomas, donde ocurren depósitos en forma de placas y pérdida de esfingomielina y fosfolipasa A_1. Esta alteración es la clave que induce la toxicosis celular a partir de la alteración lisosómica. El daño renal causado por aminoglucósidos tiene un rango que va de ligero, con cambios subclínicos, hasta la más grave nefrotoxicosis, con signos

renales agudos. La capacidad del animal de recuperarse depende del tipo de fármaco al que fue expuesto y del estado del tejido renal con capacidad de recuperarse. La asimilación del aminoglucósido a las células tubulares es un proceso saturable y depende de la carga, por eso la neomicina se acumula más rápido que la gentamicina. La toxicosis renal depende de la concentración de aminoglucósidos, ya que una vez que éstos se encuentran en los túbulos proximales, interfieren en el metabolismo celular y en el proceso de transporte. Los cambios en los túbulos renales pueden avanzar hasta causar necrosis, si persiste la exposición al fármaco. La lesión renal se manifiesta como una inflamación difusa y posteriormente hay necrosis del epitelio tubular con insuficiencia renal nefrotóxica, glomerulonefritis, nefritis intersticial, nefrosis y síndrome nefrótico. Se presentan típicamente cilindruria, proteinuria y hematuria. La diálisis peritoneal puede ser útil para disminuir creatinina, urea y nitritos sanguíneos acumulados por la lesión, pero no es eficaz para eliminar aminoglucósidos acumulados. En algunos pocos casos el daño renal es reversible y el tejido puede regenerarse. Como regla general, la administración de aminoglucósidos se debe suspender cuando existe evidencia de daño renal. Es importante señalar que a menudo los valores de urea y creatinina no son afectados a pesar de que ya se indujo un daño renal considerable. Si es posible, se prefiere determinar las concentraciones de γ-glutamiltranspeptidasa, en particular si se conocen los valores basales de la especie. Esta enzima es un indicador de daño renal mucho más sensible. Debe considerarse el uso de antimicrobianos alternativos en animales con insuficiencia renal, y cuando se requiera administrar aminoglucósidos, es más recomendable aumentar el intervalo de dosificación para prevenir la toxicosis que disminuir la dosis. Algunos factores de riesgo para que se produzca daño renal agudo incluyen: acidosis, edad avanzada, diabetes mellitus, infecciones por dirofilaria, desbalances electrolíticos, fiebre, sepsis, disfunciones hepáticas, hipoalbuminemia, hipotensión, septicemia y pielonefritis.

No es suficiente ajustar las dosis para evitar la toxicosis; es preferible ajustar el intervalo de dosificación y determinar las concentraciones plasmáticas del antimicrobiano, cuando sea posible. Se grafica la fase de eliminación con dos puntos utilizando papel semilogarítmico; el momento en el que se recomienda la redosificación, se calcula por extensión de la recta formada. A este proceso se le denomina en inglés "drug monitoring", y representa la forma más segura de realizar tratamientos prolongados con aminoglucósidos.

El tipo de toxicidad depende de la distribución y concentración en cada órgano. La parálisis neuromuscular se considera menos frecuente que la nefrotoxicosis y la ototoxicosis, pero llega a ocurrir en animales debilitados o cuando se aplica posterior a la anestesia, en particular si la administración es por vía intravenosa.

La susceptibilidad de animales jóvenes a la toxicosis por aminoglucósidos puede ser específica de la especie y del fármaco; por ejemplo, perros, conejos y ratas jóvenes son más resistentes y no desarrollan nefrotoxicosis fácilmente, mientras que los potros de dos a tres meses suelen ser más susceptibles que los caballos adultos. En general, la función renal de los animales jóvenes se ve más afectada que la de los animales adultos, debido a que los jóvenes tienen mayor cantidad de líquido extracelular y, por lo tanto, un mayor volumen de distribución, en comparación con los adultos, lo que facilita el contacto de los aminoglucósidos con los tejidos.

No se recomienda el uso de aminoglucósidos en casos de deshidratación e hipovolemia, por lo que el paciente debe ser hidratado antes de iniciar el tratamiento con estos fármacos, aunque si es necesario, el clínico puede administrar la primera dosis de aminoglucósidos durante la terapia con líquidos y electrólitos.

Al tratar infecciones por bacterias gramnegativas en sangre, puede incrementarse la liberación de toxinas con la administración de un aminoglucósido. Se ha documentado que esto no aumenta la toxicidad. Pero dado que su uso es inevitable, se recomienda el uso conjunto de fosfato o succinato de dexametasona para mitigar el choque séptico.

El conocimiento de que el paciente tuvo una reacción previa a un aminoglucósido puede contraindicar el uso del fármaco o de otro del mismo grupo, debido a que puede haber una reacción cruzada.

No se deben administrar en animales que tengan antecedentes de daño renal o auditivo y de sensibilidad a los aminoglucósidos. Es posible desarrollar hipersensibilidad a éstos. Existe interferencia de muchos antibióticos con la actividad fagocítica; se ha identificado que los aminoglucósidos pueden disminuirla. A pesar de que no está claro el impacto clínico, se ha demostrado que en bovinos los aminoglucósidos en general suelen alterar la concentración sanguínea de Ca^{2+}, porque disminuyen su unión a las proteínas plasmáticas. Es entonces razonable suponer que pueden agravar un caso de hipocalcemia.

Tratamiento de los efectos adversos

Para evitar un daño renal posterior en pacientes que ya tienen insuficiencia renal, y dado que la depuración de creatinina se correlaciona con la de muchos aminoglucósidos, se ha sugerido que se aumente el intervalo de dosificación de un aminoglucósido al valor que resulta de multiplicar el intervalo por el valor de creatinina (mg/dl). También se aconseja que en un paciente con insuficiencia renal se reduzca a la mitad la dosis inicial de un aminoglucósido, sobre todo si se están aplicando otros fármacos potencialmente nefrotóxicos, o si coexiste una bacteriemia importante, y que en el caso de administrar gentamicina, se divida la dosis de mantenimiento entre el valor de creatinina (en mg/dl). Se puede ajustar

el intervalo y la dosis, pero en la mayoría de los casos la aplicación de las dos fórmulas dará valores subterapéuticos, con las posibles consecuencias que esto trae consigo. Así, el médico deberá ejercer su criterio clínico en cada caso.

Estos ajustes pueden expresarse como sigue:

Intervalo ajustado de la dosis (h) = creatinina (mg/dl) × intervalo indicado para la especie

Dosis ajustada (mg/kg) = dosis de mantenimiento (mg/dl)/creatinina (mg/dl)

Interacciones

Con los antibióticos β-lactámicos los aminoglucósidos tienen un efecto sinérgico, aunque no necesariamente hay compatibilidad química. Por ejemplo, la penicilina es incompatible con la kanamicina, y aunque existen preparados en que se les combina, éstos se han logrado por diseño cuidadoso y no significa que el veterinario pueda realizar mezclas al pie del paciente. No se recomienda la combinación con otros agentes nefrotóxicos, como polimixinas, tetraciclinas, anfotericina B, cefaloridina, agentes mercuriales, arsenicales, analgésicos salicilatos y no salicilatos y carbamazepina. La administración de aminoglucósidos junto con antiinflamatorios no esteroideos y diuréticos aumenta la probabilidad de producir toxicosis renal.

Los efectos miorrelajantes son más evidentes aplicando el aminoglucósido por vía IV o de manera concurrente con otros fármacos que abatan el tono, como amitraz, ivermectinas y relajantes musculares. El efecto de agentes bloqueadores neuromusculares junto con aminoglucósidos puede incrementarse, particularmente durante la anestesia. El impacto clínico de esta interacción es variable.

Tiempo de retiro

En Estados Unidos se llevó a cabo una abstención voluntaria del uso de aminoglucósidos en bovinos por parte de varias asociaciones, y se prohíbe su uso hasta que se disponga de información científica acerca de su utilización segura. Si se usan, se deben examinar tejidos para comprobar la ausencia de residuos en animales de producción, ya que los residuos pueden permanecer por semanas en los tejidos. Los aminoglucósidos no están aprobados en Estados Unidos ni Canadá para su uso en animales destinados al consumo, y solamente se llegan a utilizar en vacas de desecho y becerros. Las principales razones para limitar el uso de aminoglucósidos en dichas especies son su capacidad de fijación al riñón y sus largos periodos de eliminación, lo que obliga a prolongar los tiempos de retiro de rastro. En Latinoamérica se consideraba en la década de 1980 un mínimo de 129 h para retiro de ordeña y de tres días para carne. A la fecha, con mejores técnicas analíticas, llega a ser hasta de 45-90 días para carne y 14 días para leche. Es importante mencionar que aún con la aplicación intrauterina, se obtienen residuos de aminoglucósidos en leche que se encuentran por arriba de los límites máximos de residuos establecidos por el Codex Alimentarius.

En Latinoamérica se utilizan estos antimicrobianos en el tratamiento de animales de consumo, por lo que es importante que en varias enfermedades se inicie un estudio detallado de los periodos de eliminación de los aminoglucósidos en diversos tejidos y en leche, conforme a los diferentes esquemas de dosificación. A pesar de los largos periodos de retiro, los aminoglucósidos se concentran más en riñón, por lo que tal vez sería conveniente fomentar el decomiso selectivo de riñones en ciertos animales. Cuando se administran por vía intramamaria se han determinado tiempos de retiro que varían entre cuatro y 13 ordeñas para los principales aminoglucósidos, pero se ha sugerido que se realicen pruebas individuales, ya que la eliminación puede ser muy variable y prolongarse durante 30 días.

Estreptomicina

La estreptomicina fue aislada por S. A. Waksman a partir de *Streptomyces griseus*, un microorganismo clasificado como actinomiceto (habitante del suelo), y fue el primer aminoglucósido introducido para la terapia antimicrobiana. Este trabajo le valió a Waksman el premio Nobel. Es un polvo blanco y sin olor. Existen diferentes sales como triclorhidrato y fosfato, pero las más utilizadas son la estreptomicina base y el sulfato. El nombre químico del sulfato de estreptomicina es D-estreptamina,*O*-2-desoxi-2-(metilamino)-α-L-glucopiranosil-(1→2)-*N,N'*-bis(aminoiminometil)-sulfato (2:3). Su fórmula condensada es $(C_{21}H_{39}N_7O_{12})_2 3H_2SO_4$. Tiene peso molecular de 457.4 Da y pKa de 8.8, es soluble en agua, muy poco en alcohol y prácticamente insoluble en cloroformo. En forma de polvo estéril permanece estable durante periodos prolongados.

Espectro

La estreptomicina es activa contra micobacterias, gramnegativos, *Leptospira sp.*, *Francisella tularensis* y *Yersinia pestis*, pero sólo actúa contra unos pocos micoplasmas y algunas especies de estafilococos.

Resistencia

La introducción de nuevos aminoglucósidos ha desplazado el uso de la estreptomicina debido a que rápidamente induce resistencia. Su uso en veterinaria debe ser

limitado, ya que sigue siendo de gran utilidad como antifímico (contra tuberculosis) en seres humanos. Aunque se administró por VO durante algún tiempo, la rápida generación de resistencias hace poco recomendable esta vía en veterinaria.

Farmacocinética

La absorción por VO es pobre, pero por las vías IM o SC se absorbe casi por completo en 30 a 45 min. Tiene biodisponibilidad superior a 90-95%, con distribución limitada; ésta se ajusta al grado de perfusión tisular. No obstante, sólo logra difundirse una mitad de lo que hay en el plasma a tejido mamario después de su aplicación parenteral. La vida media ($T_{½β}$) en caballos es de 3½ h, con bajo volumen de distribución aparente (Vd) que equivale a 231 ml/kg y depuración total (Cl_t) relativamente lenta de 0.79 ml/kg/min. Los valores son similares en bovinos, aunque la $T_{½β}$ es de 2 h. Al igual que todos los aminoglucósidos, la estreptomicina se elimina del organismo en tres fases denominadas alfa, beta y gamma que representan la distribución, la eliminación inicial y la eliminación de residuos, respectivamente. Los tiempos correspondientes de las vidas medias son 5-10 min para la fase alfa, 2-3 h para la fase beta y uno a tres días para la fase gamma. En casos de insuficiencia renal se modifica la constante de eliminación y el fármaco se acumula fácilmente, con lo que aumentan las posibilidades de daño renal adicional. Se elimina principalmente por la orina y puede encontrarse una cantidad mínima en heces. En el caballo, administrando 10 mg/kg en una sola dosis se obtuvo un volumen de distribución de 0.231 ± 0.04L/kg, la depuración fue de 0.79 ± 0.13 y la vida media de eliminación en fase inicial de 3.40 ± 0.42 horas.

Indicaciones y dosis

La estreptomicina se utiliza especialmente en el tratamiento de infecciones por bacterias gramnegativas. La vía IM es una magnífica opción en la terapéutica de la leptospirosis bovina o porcina y en otras infecciones sistémicas. Por el solo hecho de ser activa contra *Mycobacterium sp.* debe cuidarse que su uso en medicina veterinaria sea racional.

Cerdos: se recomienda administrar al mismo tiempo un alcalinizante para orina a fin de optimizar su efecto.

Bovinos: la estreptomicina sigue siendo la primera opción en el tratamiento de la leptospirosis bovina, y la dosis que se recomienda es de 6-2 g/animal/día/no más de tres días por vía IM. Puede ser útil en infecciones por la subespecie *Campylobacter fetus veneralis*, utilizando una infusión (concentración de 500 mg/ml) en dosis de 10 ml/tres días consecutivos en la cavidad prepucial, junto con una dosis de 22 mg/kg por vía SC.

Caprinos y ovinos: útil en el tratamiento de la leptospirosis en dosis de 25 mg/kg por vía IM.

Terneros, pollos y cerdos: es útil en el tratamiento de la enteritis bacteriana en dosis de 22-33 mg/kg administrada en el agua de bebida; pero como ya se mencionó, se desarrolla resistencia rápidamente y el costo de la estreptomicina hace que esta práctica sea poco viable.

Aves: en la mayoría de las especies se utiliza a razón de 50 mg/kg por vía IM en el músculo de la pechuga.

Pequeñas especies: 10-20 mg/kg/día por vía IM durante no más de tres días, a menos que se haga un seguimiento de la función renal.

Efectos adversos

Los aminoglucósidos menos tóxicos son estreptomicina y dihidroestreptomicina; la neomicina es probablemente la más tóxica. La estreptomicina es capaz de producir nefrotoxicosis, pero menor que la producida por otros aminoglucósidos. Como se mencionó, puede generar parálisis flácida y paro respiratorio y aunque no se detecta clínicamente, sí induce ototoxicosis. Se recomienda utilizarla con precaución extrema en gatos, pues con dosis de 50 mg/kg/8 h/9-28 días por vía IM les provoca pérdida irreversible de la audición.

Interacciones

La estreptomicina tiene efectos contra *E. coli*, pero se desarrollan resistencias con notable facilidad.

Desde el punto de vista químico, es incompatible con preparaciones de calcio, heparina, tilosina, nitrofurantoína, carbencilina y otros aminoglucósidos. No se recomienda administrarla con sulfas sódicas, barbitúricos, gluconato de Ca^{2+} o carbonato de Na^{+}. En contraste, algunos autores mencionan que puede combinarse con sulfas para el tratamiento de infecciones entéricas. En una misma presentación suele encontrarse la combinación estreptomicina-dihidroestreptomicina.

La estreptomicina puede provocar bloqueos neuromusculares en diversas especies, en particular cuando se administra luego de una dosis anestésica de pentobarbital.

Perros: también se usa combinada con penicilina G contra leptospirosis, como tratamiento en infecciones mixtas de origen no determinado, o antes de cirugías (como profilaxis), pero no después. Es importante que el clínico ponga particular atención en el preparado de estreptomicina-penicilina procaínica que elige, ya que debe dosificar con base en los miligramos de estreptomicina y después corroborar que la dosis de penicilina sea la correcta. Algunas mezclas no están bien formuladas, por lo que el veterinario puede basar su dosificación en las UI requeridas de penicilina y entonces sobredosificar

o subdosificar la estreptomicina. Quizá en la leptospirosis de los perros esto no constituya un problema, pues el efecto de la penicilina es el más importante, pero la combinación debe estar bien balanceada, si es que se requiere atacar bacterias como *Haemophilus sp.*, *Brucella sp.* o *Pasteurella sp.* Para el tratamiento de brucelosis canina existe la opción de administrar 10 mg/kg/7 días de estreptomicina junto con 15 mg/kg/14 días de minociclina, y si se presentan efectos adversos con la aminociclina, se usa doxiciclina.

Bovinos: se utiliza sola o combinada con penicilina para el tratamiento de fiebre de embarque, onfalitis y pododermatitis. Se menciona que es particularmente eficaz contra *Haemophilus sp.*, *Salmonella sp.* y *Klebsiella sp.* La eficacia de la mezcla oxitetraciclina-estreptomicina para tratar la brucelosis en el ser humano ha hecho de esta combinación el tratamiento de elección para esta patología.

Pavos: se menciona que la combinación con penicilina puede resultar útil para el tratamiento de la erisipela en pavos.

Tiempo de retiro

En la bibliografía se menciona que el tiempo de retiro para carne de bovino, ovino, cerdo y caprino es de 14 días y para leche de por lo menos siete y hasta 21 días.

Diferencias entre estreptomicina y dihidroestreptomicina

Su efecto antibacteriano es indistinguible. Ambas pueden causar problemas neurológicos incluyendo neuritis óptica y neuropatías periféricas. Se han informado además reacciones de hipersensibilidad, dermatitis grave y anafilaxia.

Dihidroestreptomicina

Estreptomicina y dihidroestreptomicina son muy similares en la mayoría de sus propiedades. Difieren poco en su estructura (fig. 12-1), y de hecho, la dihidroestreptomicina se obtiene a partir de la reducción de estreptomicina. Es un polvo blanco o casi blanco. Tiene peso molecular de 461.4 Da y pKa de 8.8. Es soluble en agua y prácticamente insoluble en acetona, cloroformo y metanol.

Espectro

La dihidroestreptomicina es activa contra gramnegativos, *Leptospira sp.*, *Francisella tularensis* y *Yersinia pestis*; tiene alguna eficacia contra determinadas especies de estafilococos y casi carece de efecto contra micoplasmas.

Resistencia

Debido a la introducción de nuevos aminoglucósidos, se ha reducido el uso de la dihidroestreptomicina, ya que crea resistencia rápidamente.

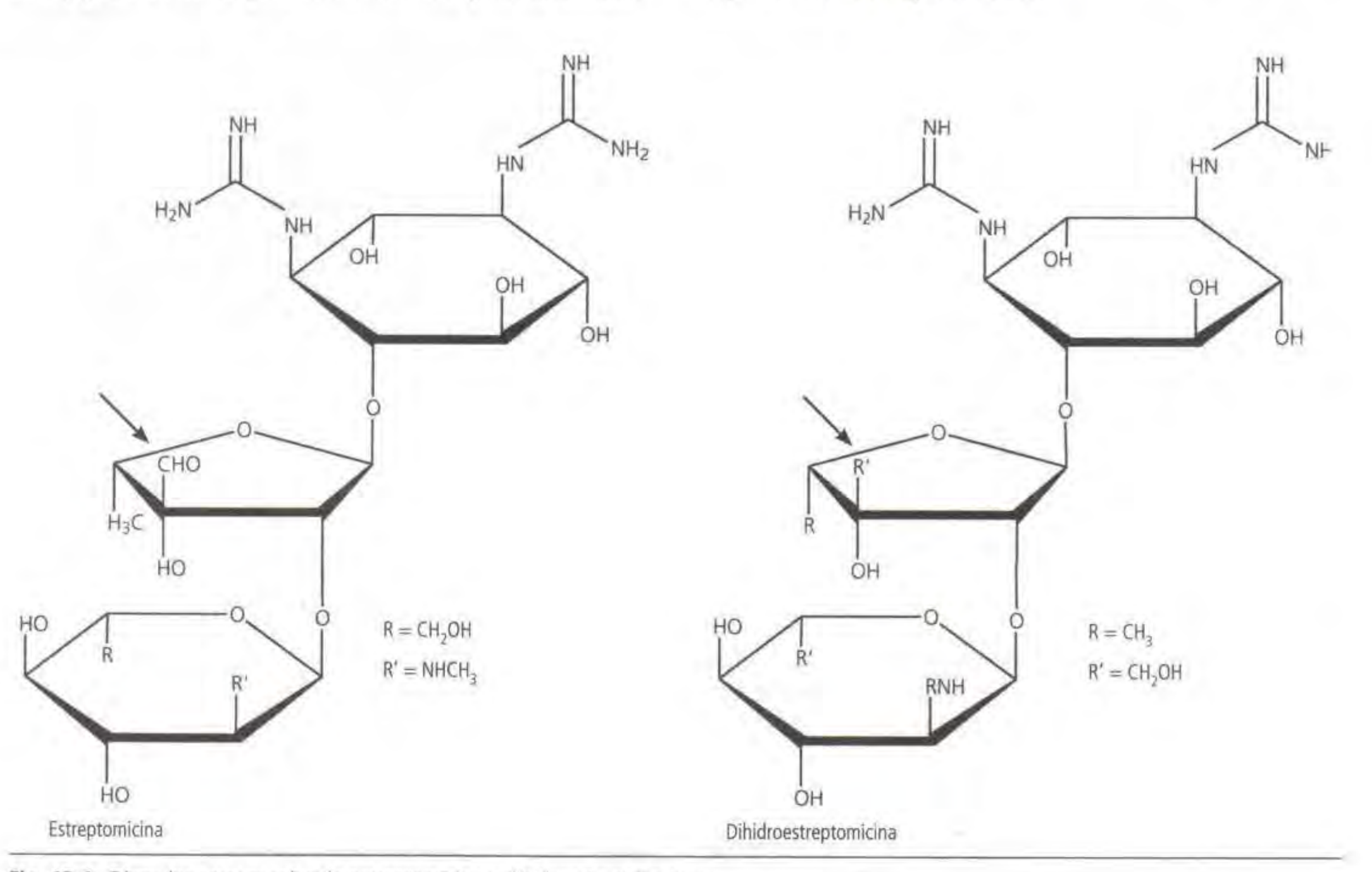


Fig. 12-1. Fórmulas estructurales de estreptomicina y dihidroestreptomicina.

Farmacocinética

Los resultados de los estudios farmacocinéticos de la estreptomicina son aplicables a la dihidroestreptomicina y viceversa. Esta última se absorbe rápidamente por vía IM o SC. Se distribuye en la leche de manera escasa e irregular. En vacas, la unión con proteínas plasmáticas es del 8%, y alcanza una concentración de 2.5-5 µg/ml; en ovinos es de 12%, y alcanza una concentración de 2.5-5 µg/ml. Los demás rasgos cinéticos son similares a los de la estreptomicina.

Indicaciones y dosis

Cerdos: se utiliza para el tratamiento de la enteritis producida por *Escherichia coli*, en dosis de 12.5 mg/kg/12 h o de 6.25 mg/kg/6 h por vía IM. Aunque no se recomienda la VO por la generación de resistencias, se ha llegado a administrar en el alimento a cerdos al destete con problemas por *E. coli*, a razón de 500-1 000 ppm/5-6 días. Puede ser útil en el tratamiento de la leptospirosis en dosis de 25 mg/kg/día/3-5 días por vía IM o subcutánea.

Perros: puede ser útil en el tratamiento de la leptospirosis (aunque el agente puede permanecer latente hasta por dos meses), con dosis de 25 mg/kg/día/3-5 días por vía IM o subcutánea.

Bovinos: a pesar de que existen muchos preparados con estreptomicina (p. ej., penicilina-estreptomicina) y se recomiendan para el tratamiento de la mastitis por *Streptococcus sp.* dada una supuesta sinergia, es poco probable que la estreptomicina se difunda a la leche en concentraciones terapéuticas, incluso considerando la disminución del efecto por presencia de leche y exudados. Así, lo único que se consigue es un largo periodo de retiro de la ordeña. En el caso de las mastitis por enterobacterias, se ha demostrado que su valor es mínimo o nulo y que estas patologías se resuelven mejor con ordeña frecuente (4-5 veces/día), además de terapia de líquidos y electrólitos como NaCl al 7.2% (1 L en 5 min y acceso inmediato al agua de beber) y antiinflamatorios esteroideos. Para el tratamiento de neumonías en becerros, la dosis es de 20 mg/kg/4-5 días/8-12 h por vía IM, y para el tratamiento de la leptospirosis la dosis es similar a la especificada para estreptomicina.

Efectos adversos

La dihidroestreptomicina es ligeramente menos nefrotóxica que otros aminoglucósidos, pero también se asocia con la producción de toxicosis auditiva.

Interacciones

Existen formulaciones en las que se combinan estreptomicina y dihidroestreptomicina con otro tipo de fármacos. Teóricamente se busca una mejor respuesta a las afecciones comunes de los animales domésticos, ya sea porque aumenta su espectro, o porque se buscan otros efectos terapéuticos; por ejemplo, se les puede encontrar en combinación con sulfato de penicilina G benzatínica, procaínica, sódica y potásica, penicilina dibencílica, kanamicina base, flumetasona, clorhidrato de procaína, canfostil, dipirona, estreptomicina, sulfato de guayacol, ascorbato de Na^+, dexametasona, tripsina y quimotripsina, neomicina, sulfato de polimixina, nafcilina, tripelenamina, framicetina, yodohidrato de penetamato, cloxacilina, papaína, butilparabeno, formaldehído y guayacol-glicerilo. El valor clínico de todas estas mezclas aguarda la confirmación experimental.

Tiempo de retiro

En bovinos adultos, becerros y cerdos se sugieren tiempos de retiro hasta de 30 días para carne, pero se han aplicado solamente 15 días, y en vacas 15-30 días para leche, pero se han aceptado tiempos de apenas siete a 14 días. Algunas compañías mencionan que un tiempo de 109 h es suficiente para eliminar residuos de leche.

Kanamicina

La kanamicina fue aislada en Japón en 1957 a partir del *Streptomyces kanamycetus*. Es un polvo blanco, cristalino y sin olor. Tiene estructura parecida a la estreptomicina (fig. 12-2), y está constituida en 97% por kanamicina A y 3% por kanamicina B. Es soluble en agua, insoluble en acetona y en etilacetato. Es termoestable, y los recipientes en que se almacene deben ser de color oscuro, para mantener las características originales. Su nombre químico es O-3-amino-3-desoxi-α-D-glucopiranosil-(1→6)-O-[6-amino-6-desoxi-α-D-glucopiranosil-(1-4)]-2-desoxi-sulfato (1:1). La fórmula condensada es $C_{18}H_{36}N_4O_{11}H_2SO_4$, y el peso molecular es de 582.5 Da. Su pH es de 4.5 y el pKa de 7.2.

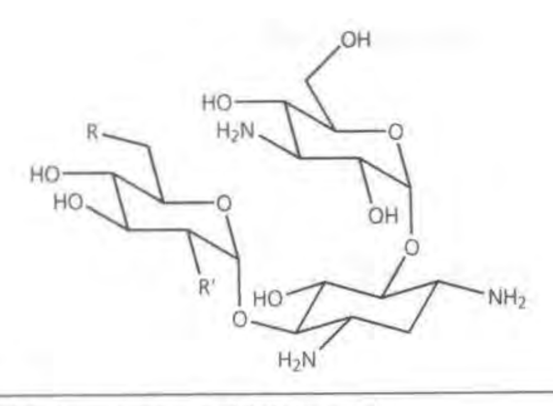


Fig. 12-2. Fórmula estructural de la kanamicina.

Espectro

Su espectro incluye cepas de *Campylobacter sp., Proteus sp., Staphylococcus sp., E. coli,* micobacterias y algunas enterobacterias, pero su efecto es casi nulo contra seudomonas y anaerobios. Un dato clínico que puede ser de gran utilidad es el hecho de que algunas cepas de *Klebsiella sp.* resistentes a la mayoría de los antimicrobianos conservan una sensibilidad especial a la kanamicina por vía intramuscular.

Resistencia

A pesar de que existen preparados para administrarse por VO, su uso por esta vía es cuestionable, pues selecciona rápidamente cepas resistentes, sobre todo en el caso de *Salmonella sp.* Hay resistencia cruzada con estreptomicina y neomicina. Es común que algunas cepas de *E. coli* adquieran resistencia rápidamente. Aunque muestra un espectro muy amplio contra muchas bacterias gramnegativas, actualmente enfrenta el problema de la resistencia y tiende a caer en desuso.

Farmacocinética

La kanamicina se absorbe rápidamente por vía IM o SC y alcanza concentraciones aceptables en tejidos a pesar de ser un aminoglucósido. Su vida media varía entre individuos de una misma especie, pero se puede establecer entre 2-3 h; su Vd es de 228 ml/kg y su depuración total (Cl_t) es de 1.48 ml/kg/min. Después de la aplicación por las vías IM o SC, la biodisponibilidad sistémica es cercana al 100%. No existen diferencias notables de la cinética de la kanamicina entre las especies domésticas. En aves (pollos, ponedoras, reproductoras, patos y pavos), su $T_{1/2}$ es de 1 h 50 min; con una dosis de 20 mg/kg, el Vd es de 193 ml/kg, y la biodisponibilidad es de 91%; en 1 h se alcanza una $Cp_{máx}$ de 50 µg/ml; se sugiere un intervalo de dosificación de 8 h. En ovinos la unión a las proteínas plasmáticas es del 4% y las concentraciones medias fluctúan entre 2.5-5 µg/ml con una dosis de 5 mg/kg. Las concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) varían entre 5-10 µg/ml. En los caballos, luego de 7 h de su administración parenteral tras varias aplicaciones de 5 mg/kg, llega al líquido sinovial a razón de 2 µg/ml. Este valor está por debajo de la mayoría de las CMI que se requieren para los agentes etiológicos. La kanamicina no se biotransforma y su eficiente depuración obliga a dosificarla con intervalos cortos (8 h); cuando se administra en perros, un 70-100% se excreta sin cambios en la orina después de 8-24 h. No llega al SNC, pero sí al líquido peritoneal y, al igual que la estreptomicina, sigue un patrón de distribución ligado al del riego tisular. Atraviesa la placenta y llega a la leche en cantidades superiores a las observadas con estos aminoglucósidos (cuadro 12-1).

Indicaciones y dosis

Perros y gatos: el sulfato de kanamicina es útil en el tratamiento de bacteriemias, septicemias e infecciones de hueso, de articulaciones y de los aparatos respiratorio, digestivo y urinario, así como en metritis, mastitis, otitis media y pancreatitis, en dosis de 5.5 mg/kg/12 h por vía parenteral. Se recomienda un seguimiento estrecho de la función renal con la determinación de gammaglutamil-transpeptidasa, urea y creatinina.

Bovinos: se sugieren dosis de 5 mg/kg/8 h por vía IM para el tratamiento de la neumonía provocada por *Pasteurella sp.* En vacas puede utilizarse para tratar metritis con una dosis de 500 mg en solución por vía intrauterina, previo lavado meticuloso con solución salina fisiológica.

Caballos: se ha utilizado contra infecciones de vías respiratorias en dosis de 5 mg/kg por vía IM, logrando concentraciones de 18 µg/ml en 1 h y de 2 µg/ml a las 8 h. Se ha usado por VO para la reducción de microor-

Cuadro 12-1. Algunos datos farmacocinéticos de la kanamicina en diferentes especies

Especie	Dosis (mg/kg)	Número de dosis	$Vd_{área}$ (L/kg)	Depuración (ml/min/kg)	Vida media de eliminación (fase inicial β) (h)
Pollos de 18 días de edad	10	Única	0.671 ± 0.045	4.78 ± 0.26	1.6
Pollos	10	Única	0.294 ± 0.004	1.4 ± 0.1	2.4
Perros	10	Única 7/8 h	0.255 ± 0.030 0.252 ± 0.018	3.21 ± 0.72 3.04 ± 0.55	0.97 ± 0.31 0.98 ± 0.18
Caprinos	10	Única	0.263 ± 0.022	1.5 ± 0.18	1.9
Caballos	10	Única	0.228 ± 0.025	1.48 ± 0.19	1.8 ± 0.17
Conejos	10	Única	0.254 ± 0.017	2.95 ± 0.20	1
Ovinos	10	Única	0.262 ± 0.027	1.67 ± 0.15	1.8

ganismos patógenos y por vía tópica en casos de conjuntivitis. Se puede utilizar en casos de metritis una dosis de 500 mg en solución por vía intrauterina, previo lavado con solución salina fisiológica.

Aves: en pollos se ha usado en aerosol en el momento de la recepción en la granja para reducir la gravedad de los brotes de la enfermedad crónica respiratoria complicada, aunque no debe olvidarse que para esta práctica el tamaño de gota debe ser menor de 20 µm, con el fin de que haya una adecuada penetración del antibiótico, pero sólo en la porción superior del aparato respiratorio.

Cerdos: en Japón se ha utilizado en forma de aerosol para reducir la gravedad de las lesiones en piaras afectadas con rinitis atrófica, pero se debe evaluar el efecto de su uso, debido a la generación de cepas resistentes de otros microorganismos patógenos como *Salmonella sp.*

Efectos adversos

La administración de una dosis de 100 mg/kg de kanamicina en perros, gatos y caballos provoca decremento de la percepción auditiva, y el uso diario durante nueve semanas provoca pérdida completa irreversible de la audición para los tonos de alta frecuencia. Principalmente produce nefrotoxicosis. Existen informes de que produce colapso muscular flácido y muerte en bovinos débiles por bloqueo neuromuscular. Es posible que esto también ocurra si se aplica después de la anestesia. Además de estos efectos, se menciona que puede provocar trastornos hepáticos, neuropatías centrales y periféricas (incluyendo encefalopatías, letargo y convulsiones), así como problemas gastrointestinales.

Interacciones

Existe un antidiarreico ya formulado con kanamicina, caolín y pectina, pero puede decirse que esta combinación no es muy conveniente, ya que la kanamicina es absorbida por el caolín y por la pectina, lo que en buena medida inactivan su acción antimicrobiana. Por otro lado, las dosis de caolín y pectina deben ser mucho mayores si se les quiere utilizar como "protectores de mucosa", ya que la superficie por cubrir puede ser equivalente a 100 m^2 o más en un becerro de 70 kilogramos.

Se puede encontrar en combinación con cualquiera de los siguientes fármacos: dihidroestreptomicina, estreptomicina, penicilina G benzatínica, potásica, procaínica (aunque químicamente no son estables y se debe lograr un preparado con varios vehículos que eviten la interacción química de kanamicina y penicilina) y con neomicina, con lo que se busca aumentar su espectro.

Es incompatible químicamente con cefalotina sódica, dextrosa, heparina, succinato de hidrocortisona, sulfadiazina y penicilina G.

Se utiliza tópicamente con éxito en el tratamiento de algunas mastitis por cocos gramnegativos y grampositivos, junto con espiramicina (50 mg de kanamicina + 400 mg de espiramicina/cuarto), y también es eficaz en vacas para el tratamiento de infecciones causadas por *Corynebacterium paratuberculosis.*

En rumiantes ha resultado exitoso el tratamiento de la pleuritis purulenta cuando se administran conjuntamente kanamicina y penicilina, pero en sitios de aplicación diferentes. Se menciona que esta misma combinación ha resultado útil en el tratamiento de mastitis subclínicas producidas por *Staphylococcus aureus*, con la única desventaja de que se requieren largos periodos de retiro.

Tiempo de retiro

La FDA no ha aprobado su uso en especies destinadas a la producción de alimentos. Se menciona que la kanamicina aplicada por vía IM se elimina en la leche mucho más rápidamente que otros aminoglucósidos, lo que representa una ventaja estratégica en el uso de aminoglucósidos para bovinos productores de leche.

Amikacina

La amikacina es un derivado semisintético de la kanamicina, tiene el espectro de actividad más amplio de este grupo y se considera eficaz contra cepas resistentes, que no son susceptibles a otros aminoglucósidos. Es un polvo blanco cristalino. Es soluble en agua y poco estable en solución, por lo que se debe utilizar un máximo de 24 h después de su reconstitución. El hecho de que la solución cambie su color a amarillo pajizo no es indicador de que disminuya su potencia; pero si cambia a una tonalidad oscura se debe desechar. Su nombre químico es D-estreptamina,*O*-3-amino-3-desoxi-α-D-glucopiranosil-(1→6)-*O*-[6-amino-6-desoxi-α-D-glucopiranosil-(1→4)]-N^1-(4-amino-2-hidroxi-1-oxobutil)-2-desoxi-(*S*)-sulfato (1:2) (fig. 12-3). Su fórmula condensada es $C_{22}H_{43}N_5O_{13}2H_2SO_4$. Tiene peso molecular de 781.7 Da, pH de 7.7 y pKa de 8.1.

Espectro

La amikacina es el aminoglucósido más activo contra anaerobios; su espectro incluye además cepas resistentes de *Pseudomonas sp.* y *E. coli.* Es activa contra *Serratia sp.*, *Klebsiella sp.*, *Salmonella sp.*, *Rhodococcus equi*, *Staphylococcus sp.*, *Streptococcus sp.*, *Enterobacter cloacae* y *Nocardia sp.* (en particular combinada con imipenem) (cuadro 12-2).

Resistencia

No obstante el amplio espectro de la amikacina, algunas cepas de *Salmonella sp.*, *Staphylococcus sp.* y *Pseudomonas sp.* han desarrollado resistencia.

Fig. 12-3. Fórmula estructural de la amikacina.

Es importante hacer énfasis en que la amikacina tiene una estructura que no permite la inactivación por acetilasas, fosforilasas y adenilasas, mientras que la gentamicina y la tobramicina presentan más sitios vulnerables a la acción desactivadora de estas enzimas bacterianas. Este aspecto reviste gran relevancia, ya que hace a la amikacina particularmente útil en el tratamiento de infecciones producidas por *Pseudomonas aeruginosa.*

Farmacocinética

Se han descrito las principales variables cinéticas para algunas especies. Cuando la amikacina se administra por vía IM o SC se absorbe con rapidez, y destaca la alta biodisponibilidad sistémica por estas vías. Con dosis normales, en 1-2 h se logran valores altos de $Cp_{máx}$ que ofrecen concentraciones terapéuticas, con duración de 8 h en promedio. En los gatos, la amikacina tiene afinidad por el tejido urinario, y la concentración sérica llega a ser hasta de 25% de la dosis administrada. En vacas, la unión a proteínas es de 6%, y se alcanza una $Cp_{máx}$ de 150 µg/ml. La administración intrauterina de 2 g produce una concentración de 40 µg/g de tejido endometrial; pero, como ocurre con otros aminoglucósidos, se debe retirar la mayor cantidad posible de materia orgánica del útero, realizando lavados con solución salina fisiológica. En los caballos, después de cinco aplicaciones las concentraciones sinoviales son de 2.5 µg/ml y en orina de 458 µg/ml. En perros, 75-100% de la dosis administrada se excreta sin cambios en la orina a las 8-24 h (cuadro 12-3).

Indicaciones y dosis

Se puede utilizar la vía IV en caso de urgencia, en cuyo caso se coloca un catéter para minimizar las molestias de la administración repetida; se recomienda que el fármaco se diluya en una solución salina y que se administre lentamente, a fin de disminuir el riesgo de causar bloqueos neuromusculares.

Dada su potencia y una baja generación de resistencias, la amikacina se utiliza en el tratamiento de una gran cantidad de infecciones, pero se debe reservar para infecciones graves producidas por bacterias resistentes a otros aminoglucósidos.

Perros: se utiliza para el tratamiento de infecciones producidas por *Staphylococcus sp.*, para casos de conjuntivitis por especies de seudomonas resistentes y para el tratamiento de infecciones graves por gramnegativos (como cistitis e infecciones de piel y tejidos blandos); se recomienda por vía IM o SC en dosis de 10 mg/kg/8-12 h, o bien de 15-20 mg/kg/día para el tratamiento de

Cuadro 12-2. CMI_{90} (µg/ml) de la amikacina frente a algunas bacterias

Microorganismo	CMI_{90} (µg/ml)	Microorganismo	CMI_{90} (µg/ml)
Aerobios grampositivos		**Aerobios gramnegativos**	
Nocardia sp.	2	*Actinobacillus sp.*	8
Rhodococcus equi	≤ 0.25	*Bordetella bronchiseptica*	8
Staphylococcus aureus	4	*Campylobacter jejuni*	2
Streptococcus pyogenes	256	*Escherichia coli*	2
		Klebsiella pneumoniae	4
		Pasteurella multocida	8
		Proteus sp.	4
		Pseudomonas aeruginosa	16
		Salmonella sp.	4

Cuadro 12-3. Algunos datos farmacocinéticos de la amikacina en diferentes especies

Especie	Dosis (mg/kg)	Número de dosis	$Vd_{área}$ (L/kg)	Vd estado estable (L/kg)	Depuración (ml/min/kg)	Vida media de eliminación, fase inicial (h)
Pollos	10	Única	0.229 ± 0.08	0.193 ± 0.06	1.82 ± 0.28	0.87
Becerros	7.5	Única	0.35 ± 0.01		1.5 ± 0.2	2.51 ± 0.58
	10	Única	0.4 ± 0.03	0.27 ± 0.02	1.5 ± 0.03	3.09 ± 0.27
Gatos	5	Única	0.134 ± 0.008		1.86 ± 0.26	0.8 a 1.3
	10	Única	0.141 ± 0.008	0-250 ± 0.1	2.02 ± 0.38	0.8 a 1.3
	20	Única	0.184 ± 0.22		2.3 ± 0.04	0.8 a 1.3
Perros	5	Única	0.258		2.82	1.07
	10	Única	0.227	0.340 ± 0.2	2.66	0.98
	20	Única	0.361		3.57	1.03
Burros	6	Única	0.157	0.15	0.97	1.9
Potros de 3 días	7	Única	0.473 ± 0.067	0.422 ± 0.051	1.92 ± 0.37	2.69
De 5 días	7	Única			2.22 ± 0.35	
Prematuro, hipóxico	7	C/8 h/2 días	0.60 ± 0.09		1.9 ± 1.13	5.39 ± 3.46
Neonato, enfermo crítico	7	C/8 h/2-6 días	0.56 ± 0.11		2.44 ± 0.73	2.86 ± 0.89
Neonato enfermo crítico, hiperazoémico, hipóxico	7	C/8 h/6 días	0.43 ± 0.05		1.3 ± 0.3	4 ± 1.11
Caballos	4.4	Única	0.198 ± 0.052		1.49 ± 0.39	1.44
	6	Única	0.215	0.207 ± 0.04	0.75	2.8
	6.6	Única	0.174 ± 0.028		1.28 ± 0.19	1.57
	11	Única	0.138 ± 0.018		1.41 ± 0.22	1.14
Ponies	6	Única	0.173	0.22 ± 0.02	1.5	1.3
Ovinos	7.5	Única	0.2 ± 0.03	0.321 ± 0-04	0.7± 0.06	1.93 ± 0.27

los siguientes padecimientos: bacteriemias, septicemias e infecciones de hueso, articulaciones, piel, tejidos blandos, útero y tracto urinario. La DL_{50} en perros es de 250 mg/kg por vías IV o intramuscular.

Gatos: se usan dosis de 10 mg/kg/8 h, o bien de 10-15 mg/kg/24 horas.

Bovinos: se debe recordar que la administración de aminoglucósidos no ha sido autorizada para uso en animales de abasto, pero una dosis de 7-12 mg/kg/8-12 h puede ser útil en becerros. En vacas, la amikacina se ha administrado en dosis de 2-3 g/día/3 días por vía endometrial, haciendo lavados previos con solución salina fisiológica para retirar el pus y secreciones. Se debe mezclar con 200 ml de una solución de NaCl al 0.9%, con lo cual se logran concentraciones adecuadas en todo el aparato reproductor; sin embargo, ya que la endometritis se ha descrito como un problema de deficiencia inmunitaria local, la eficacia de la amikacina puede verse afectada si la actividad de las células somáticas y polimorfonucleares está disminuida. Se desconoce el efecto que este antimicrobiano tiene en la función de esas células. Después de realizar el tratamiento, no se recomienda realizar ninguna monta y se debe dejar reposar al animal al menos durante 24 horas.

Caballos: se menciona que en yeguas podría ser útil para el tratamiento de la endometritis, siguiendo el mismo protocolo de dosificación que en vacas. Además se ha usado en caballos que padecen artritis séptica, neumonías, peritonitis y otras infecciones bacterianas. En potros es una buena opción para el tratamiento de neumonías por *Rhodococcus equi*, cuando no se desee usar eritromicina.

Otras especies: para el tratamiento de infecciones las dosis se indican en el cuadro 12-4.

Efectos adversos

La amikacina es menos nefrotóxica y ototóxica que la kanamicina. Se menciona que en perros puede provocar

Cuadro 12-4. Vía y dosis de la amikacina para algunas especies

Especie	Vía y dosis
Caprinos*	SC: 8 mg/kg/12 h
Cerdos*	IM: 15 mg/kg/12 h
Halcones**	IM: 15-20 mg/kg/24 h o 7-10 mg/kg/12 h
Serpientes	IM: 1ª dosis: 5 mg/kg, seguida de 2.5 mg/kg/72 h (mantener a 37°C para maximizar la distribución del fármaco)
Tortugas	IM: 5 mg/kg/48 h

* No se recomienda en animales de consumo.

** Se pueden encontrar concentraciones séricas más bajas en aves grandes, en comparación con las aves pequeñas tratadas con la misma dosis.

diarrea, vómito y toxicosis renal de mínima a leve cuando se administran dosis de 45 mg/kg/día/2 semanas o de 30 mg/kg/90 días. En perros no se han realizado estudios sobre sus efectos en el aparato reproductor, por lo que su uso en animales para pie de cría queda bajo la responsabilidad del médico veterinario.

En cobayos, con dosis de 150 a 225 mg/kg/8 h por una semana se ha observado ototoxicosis con intensa pérdida de la audición. No hay evidencia en yeguas de que la administración intrauterina de 2 g de amikacina disminuya la fertilidad, pero se recomienda que la monta se realice después de 24 horas.

Interacciones

La amikacina es incompatible con otros aminoglucósidos, anfotericina B, algunas sulfonamidas, tetraciclinas y iones bivalentes; y de preferencia, no se debe mezclar *in vitro.*

Se menciona que es especialmente útil en el tratamiento contra *Pseudomonas aeruginosa* cuando se combina con β-lactámicos como ticarcilina o azlocilina, pero en diferentes sitios de aplicación. La combinación de amikacina y ácido etacrínico (diurético) puede causar ototoxicosis permanente en gatos sanos sin antecedentes de afección renal.

Tiempo de retiro

En Canadá y Estados Unidos no se recomienda administrar amikacina en animales destinados al consumo humano.

Gentamicina

La gentamicina se introdujo en 1960, se obtuvo a partir de *Micromonospora purpurea* y es producto de la mezcla de tres fracciones: gentamicina C_1, gentamicina C_2 y gentamicina C_{1A}, así como de componentes menores que a veces se encuentran, como los llamados A, B, B_1 y X. Es un polvo blanco. Su actividad se ve afectada por el pH del medio; el óptimo es de 7.4. Es soluble en agua e insoluble en alcohol, acetona, cloroformo y éter. Después de reconstituida es relativamente termoestable. La fórmula estructural se indica en la figura 12-4. Las fórmulas condensadas son: gentamicina C_1: $C_{21}H_{43}N_5O_7$; gentamicina C_2: $C_{20}H_{41}N_{57}$; gentamicina C_{1A}: $C_{19}H_{39}N_5O_7$. Los pesos moleculares son: gentamicina C_1: 477.61 Da; gentamicina C_2: 463.59 Da, y gentamicina C_{1A}: 449.56 daltones.

Farmacocinética

La gentamicina se absorbe bien y rápidamente desde los sitios de aplicación vía IM y SC y tiene biodisponibilidad superior al 90%; incluso se absorbe del útero para alcanzar considerables valores séricos y tisulares. En vacas con mastitis se absorbe bien con dosis de 1.1 mg/kg por vía intramamaria, y alcanza concentraciones séricas de 1.09 ± 0.15 µg/ml, que son suficientes para producir residuos tisulares. A pesar de que la gentamicina tiene distribución tisular baja o moderada, por su

Fig. 12-4. Fórmula estructural de la gentamicina.

gran potencia se ha convertido en una opción contra una amplia gama de infecciones, desde las gastroenteritis bacterianas hasta las neumonías en caballos y aún las infecciones oculares, aplicada sola o combinada con esteroides vía oftálmica.

En caballos sanos, una dosis única por vía IV de 4.4 mg/kg se distribuye al líquido sinovial y produce un pico de 6.4 µg/ml a las 2 h. La inflamación local articular y la aplicación de dosis repetidas puede incrementar la concentración en las articulaciones. Después de su aplicación vía IM se distribuye a yeyuno y colon, logrando una concentración máxima de 4.13 ± 1.8 µg/ml; en el colon mayor se logra una concentración de 2.26 ± 1.35 µg/ml a los 30 min. En animales jóvenes (becerros o potros) tiene un Vd más elevado. La administración intrauterina de 2.5 g/5 días produce en tejido endometrial una concentración de 41.65 ± 17 µg/ml que persiste aún después de 24 h de concluido el tratamiento, pero dado que todos los aminoglucósidos se inactivan en presencia de materia orgánica, es esencial realizar lavados intrauterinos con solución salina fisiológica abundante antes de administrar gentamicina. Cuando se administra con estradiol o progesterona se incrementa la concentración plasmática de gentamicina a 8.34 ± 1.34 µg/ml. La administración intraarticular de 150 mg produce una concentración pico 1 828 ± 240 µg/ml y puede causar sinovitis. En caballos y potros la unión a proteínas plasmáticas es <30%. La gentamicina se une a diversos tejidos por un proceso que permite que se libere más o menos rápidamente, dependiendo del tejido. En ovinos y bovinos tiene afinidad por el tejido renal y, en menor proporción, por otros tejidos. Después de su administración en gatos, cerdos, bovinos y ovinos, la gentamicina se encuentra presente en los siguientes órganos, en un orden de mayor a menor concentración: corteza renal, médula renal, hígado-pulmón-bazo y músculo esquelético. La cinética varía mucho entre individuos de una misma especie. Para una eficacia máxima se recomienda mantener concentraciones plasmáticas superiores a los 10-12 µg/ml durante la mitad o las 2/3 partes del intervalo de dosificación. Al mismo tiempo, es importante permitir que las concentraciones disminuyan a menos de 1 µg/ml para facilitar la liberación de la gentamicina de las células tubulares y evitar así la toxicosis renal. Se ha postulado también que en caballos se use una dosis única de 6 mg/kg/día y que se repita tres a cinco veces. Este esquema fue eficaz terapéuticamente y no aumentó el riesgo de toxicosis renal. En la práctica se reconoce que una bacteria con CMI de 8 µg/ml o más es resistente al tratamiento con gentamicina. Este fármaco se elimina en un 85% por filtración glomerular, pero al igual que en todos los aminoglucósidos ello ocurre en tres fases por su fijación a las células de túbulos proximales del riñón; su vida media de eliminación residual es muy prolongada, y por ejemplo en el cerdo se calculan 139 h para la vida media y en la vaca 30-53 horas.

Cuadro 12-5. Espectro antibacteriano de la gentamicina

Bacterias susceptibles (CMI ≤ 8 g/ml)
Es muy activa contra la mayoría de los aerobios gramnegativos
Enterobacter sp.
Escherichia coli
Klebsiella sp.
Proteus sp.
Haemophilus sp.
Pasteurella sp.
*Pseudomonas aeruginosa**
Tiene actividad sólo contra algunos grampositivos
Staphylococcus aureus (susceptible); *Streptococcus sp.* y otros aerobios son relativamente resistentes
Tiene poca actividad contra micobacterias o contra *Nocardia sp.*
No es activa contra bacterias anaerobias o en condiciones de anaerobiosis

* Algunas cepas de *Pseudomonas aeruginosa* son resistentes, pero son susceptibles a amikacina o tobramicina.

Indicaciones y dosis

Se ha demostrado que la gentamicina contenida en liposomas aumenta la destrucción de bacterias intracelulares, dado que este vehículo le permite entrar a la célula y es posible que sea útil en el tratamiento de la mastitis crónica causada por formas "L" de *Staphylococcus aureus*.[1] De cualquier manera, el uso de gentamicina en animales destinados al consumo humano dependerá de la aplicación estricta de los periodos de retiro. El espectro antibacteriano de este fármaco se indica en el cuadro 12-5.

Para realizar un tratamiento eficaz, se debe considerar el medio en que se pretende ejercer un efecto antibacteriano con los aminoglucósidos; por ejemplo, quizá se logren grandes concentraciones de gentamicina en líquido peritoneal en caballos con peritonitis infecciosa, pero si el líquido peritoneal es ácido, la eficacia del compuesto se reducirá notablemente.

En Latinoamérica se usa gentamicina de manera sistemática para el tratamiento de diarreas en varias especies, a pesar de que se ha documentado que puede

[1] Las formas "L" de *S. aureus* han perdido la pared bacteriana y son resistentes a todos los β-lactámicos, pero son sensibles a gentamicina *in vitro*. El problema lo representa la situación *in vivo*.

generar rápidamente la aparición de cepas resistentes. Su uso asociado con agentes antisecretores, como loperamida o bencetimida, no mejora el efecto de estos agentes y es preferible utilizarlos solos. El uso de gentamicina se ha limitado debido a que persiste por mucho tiempo en los tejidos, especialmente en el riñón. Debido a que se concentra más en líquido peritoneal infectado se ha utilizado en el tratamiento de peritonitis, aunque su eficacia se ve disminuida por su alto índice de ionización en pH ácido y la neutralización por macromoléculas. Al parecer, en forma de aerosol las concentraciones que se logran son irregulares y no alcanzan valores terapéuticos en sangre. Para infusión se recomienda diluirla en glucosa al 5% para obtener concentraciones de 1 mg/ml, y aplicar de manera lenta. Un buen control de la dosificación mejora la eficacia del fármaco en neumonías, y se debe aplicar por vía IV para lograr un gradiente favorable plasma:pulmón. No se aconseja administrar soluciones muy concentradas, por el riesgo de bloqueo neuromuscular. En el cuadro 12-6 se presentan los usos e indicaciones de la gentamicina en diferentes especies.

Caballos: se ha informado de un esquema de dosificación original y agresivo que consiste en administrar una sola dosis de aproximadamente 4 g/animal/día. Los autores de este esquema argumentan que se logran concentraciones tan altas que mejoran los valores tisulares y plasmáticos y por lo tanto se logra un mayor efecto terapéutico además de que se disminuye la toxicosis. Se puede repetir este tratamiento por tres días sin alteración del funcionamiento renal. Se logra un efecto posantibiótico prolongado terapéuticamente útil. De alguna manera este esquema contradice lo detallado en el cuadro 12-6, lo que invita a nuevas investigaciones. Los argumentos que se tienen para establecer este régimen están basados en los resultados obtenidos en seres humanos. En contraste, con este método de dosificación

Cuadro 12-6. Usos e indicaciones de la gentamicina en diferentes especies*

Especie	Indicación primaria	Dosis de gentamicina
Equino	Artritis séptica (sepsis) por gramnegativos en potros, queratoconjuntivitis, infecciones provocadas por *Pseudomonas aeruginosa* o *Klebsiella pneumoniae*, otitis no crónicas	2-3 g/kg/8-12 h
Yegua	Infecciones genitourinarias	2-3 g/día/3-5 días durante el estro** (antes de administrar debe diluirse en 200-500 ml de SSF y realizar lavados con abundante solución)
Perros	Infecciones por enterobacterias y *Pseudomonas sp.* resistentes a otros antibióticos	IM, IV o SC: 4.4 mg/kg/8 h o 10-15 mg/kg/24 h
Gatos	Infecciones por enterobacterias y *Pseudomonas sp.* resistentes a otros antibióticos	IM, IV o SC: 3 mg/kg/8 h IM o SC: 8 mg /kg/24 h SC, IM o IV: 2.5 mg/kg/8 h***
Cerdos - Lechones 1-3 días edad - Lechones destetados	Enteritis por *E. coli* Disentería porcina	VO: 5 mg 25 mg/galón de agua (aprox.1.1 mg /kg/3 días)** 50 mg/galón de agua** (aprox. 2.2 mg/kg/3 días)
Pollos	Prevención o tratamiento de infecciones por *Salmonella sp.* o *E. coli*	
Aves: Pollitos de1 día Pavos 1-3 días	Infecciones por *E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella typhimurium*. Tratamiento de paracolon	SC: 2 mg (dosis total) SC: 1 mg (dosis total)
Becerros < 2 semanas de edad Bovinos	Septicemia coliforme, infecciones uterinas	IM: 12-15 mg/kg IM: 5-6 mg/kg IM

* Para la resolución de endometritis se debe considerar también el desequilibrio hormonal e inmunológico del animal.

** Las dosis se deben ajustar a la cantidad de agua que consuman bajo condiciones de calor o frío extremo.

*** Dosis ajustada para compensar las diferencias farmacocinéticas en gatos con 45% de sobrepeso.

se ha demostrado el desarrollo de resistencia adaptativa en algunas cepas de *Pseudomonas sp.*

Vacas: la concentración que se alcanza en la glándula mamaria es baja después de su aplicación por vía IM, pero este fármaco tiene elevada potencia contra las bacterias que producen mastitis. De este modo, si se decide su uso se debe ordeñar la glándula para evitar una elevada inactivación. No obstante, aún así es difícil que se logren concentraciones útiles por vía IM o IV. En contraste, su efecto por vía intramamaria en una glándula bien ordeñada puede ser muy notorio clínicamente. Se ha utilizado sola o con polimixina B en el tratamiento de mastitis bovina por vía intramamaria, bajo supervisión médica para el control de residuos. Cuando se administra por vía parenteral no alcanza concentraciones terapéuticas en glándula mamaria, y cuando se usa para el tratamiento de mastitis por *E. coli*, la percepción de éxito terapéutico se debe a la remisión espontánea de esta patología, propiciada por una ordeña frecuente. Los autores consideran que la gentamicina sólo deberá usarse por vía IV cuando se sospecha de un cuadro septicémico. Otros autores en el mundo han demostrado que la recuperación de animales con mastitis por *E. coli* se logra más fácilmente y con mejor relación costo-beneficio utilizando únicamente terapias de sostén y ordeñas frecuentes que con la aplicación única de gentamicina.

Ovinos y caprinos: se menciona que también se puede utilizar para el tratamiento de septicemias por coliformes, infecciones uterinas y neumonías en su fase inicial.

Efectos adversos

El uso de la gentamicina está limitado (como en el caso de otros aminoglucósidos) por su toxicidad renal. Se recomienda reservar su uso para casos especialmente graves y apropiados, con el propósito de evitar la proliferación de cepas resistentes.

Nefrotoxicosis, bloqueo neuromuscular y ototoxicosis son los efectos adversos más importantes. Los cambios renales producidos por la gentamicina y por otros aminoglucósidos disminuyen la eliminación del antibiótico, aumentan su concentración sérica y potencian su toxicidad. Los pacientes que presentan disfunción renal subclínica son más sensibles a la nefrotoxicosis causada por la gentamicina.

En dosis de 30 mg/kg/10 días o 10 mg/kg/8 h/8 días por vía parenteral, produce toxicosis renal irreversible, incluyendo aumento de la concentración sérica de urea y creatinina, además de proteinuria, decremento de la gravedad específica de la orina, de la creatinina exógena libre y de la tasa de filtración glomerular, con evidencia de lesión renal. Sin embargo, aun dosis terapéuticas pueden inducir daños renales cuando se prolonga el tratamiento en animales susceptibles, en pacientes deshidratados o diabéticos y cuando se combina con diuréticos, analgésicos u otros nefrotóxicos como polimixinas o cefalotina. Las concentraciones séricas pueden disminuir con un mayor intervalo de dosificación y cuando se reduce la dosis. Algunos clínicos han desarrollado métodos para calcular un mayor intervalo de dosificación, basándose en la concentración sérica de creatinina. Sin embargo, es más prudente evitar el uso de aminoglucósidos, o si es necesario, aumentar el intervalo de dosificación cuando existe función renal deficiente. Se ha tomado como un "nuevo intervalo" el producto de multiplicar el intervalo anterior por el valor de creatinina en sangre; por ejemplo 8×1.5 mg/dl = 12 del nuevo intervalo. La gentamicina puede propiciar un decremento de la frecuencia cardiaca o de la presión sanguínea.

Caballos: se ha informado que la vida media de eliminación en animales con daño renal es de 24-45 h. Se les puede proporcionar una dieta de alfalfa o sólo de avena para reducir el riesgo de nefrotoxicosis, y si se les complementa con 20 mg/kg/12 h de gluconato de Ca^{2+} se reduce la frecuencia de falla renal, en comparación con aquellos caballos que no reciben el calcio. El porcentaje de nefrotoxicosis es bajo cuando reciben una dosis de 10 mg/kg/12 h o de 8.8 mg/kg/12 h/5 días.

Perros: ocurre daño en el tejido del lugar donde se aplica por vía IM. En perros y gatos no se han realizado estudios sobre los efectos que pudiera tener en el aparato reproductor. Los animales con función renal normal y con un aporte mayor de proteína (hasta del 26%) durante tres semanas antes del tratamiento eliminan la gentamicina más rápidamente y su Vd es mayor que en los perros alimentados con 13-9% de proteína en la dieta. Al parecer los diabéticos eliminan más rápido la gentamicina y su Vd es menor, por lo que son menos susceptibles a la nefrotoxicosis con dosis terapéuticas.

Gatos: una dosis de 20 mg/kg/7 días por vía SC puede producir una ligera nefritis. El tratamiento con gentamicina no se recomienda en pacientes que hayan padecido enfermedades renales subclínicas, ya que la eliminación del fármaco puede ser lenta y el riesgo de nefrotoxicosis aumenta.

Ovinos: una dosis de 80 mg/kg durante más de 20 días por vía IV produce necrosis tubular renal.

Bovinos: en vacas con mastitis inducida de manera experimental, la administración intramamaria de gentamicina resulta en una absorción sistémica del 88%, lo que permite persistencia del fármaco con producción de residuos a partir del tejido renal. Se informa que existe mayor riesgo de nefrotoxicosis cuando se trata a animales seniles.

Aves: debido a que la cama de las aves puede contener bacterias con resistencia a múltiples antibióticos incluyendo la gentamicina, se recomienda realizar un tratamiento de la cama antes de reutilizarla, para prevenir la contaminación.

Primates: se presentan bloqueos neuromusculares cuando se administran dosis de 14-43 mg/kg de gentamicina en pacientes anestesiados con barbitúricos; con dosis altas se presentan depresión respiratoria y apnea. Esto puede ocurrir en cualquier especie, así que no se recomienda el uso de gentamicina como antibiótico en el periodo posanestésico inmediato.

Interacciones

En general, la gentamicina es químicamente incompatible con muchos fármacos. El hecho de que no se observe un precipitado no es garantía de que no hay interacciones químicas indeseables o inactivantes.

- Se ha utilizado en el tratamiento de la mastitis bovina por vía intramamaria, sola o con polimixina B, con buenos resultados.
- Se utiliza también para numerosos procesos infecciosos, incluyendo infecciones de vías urinarias y respiratorias, como neumonías por *Rhodococcus equi*, junto con penicilina G o ampicilina, aunque por distintos sitios de aplicación, ya que son químicamente incompatibles (sin embargo, el fármaco de elección es la eritromicina sola o con rifampicina). La gentamicina y los antibióticos β-lactámicos no deben mezclarse *in vitro*. El tratamiento combinado de gentamicina con ampicilina logra concentraciones adecuadas en líquido sinovial, por lo que al inicio de una poliartritis séptica esta combinación puede ser de utilidad para potros y becerros. También se puede inyectar por vía intraarticular o usando como vehículo "perlas" de polimetilmetacrilato implantadas alrededor de la bolsa sinovial, para una liberación sostenida y prolongada. En algunos países se encuentra disponible una mezcla estable de gentamicina + ampicilina, cuyas moléculas están separadas en liposomas de lecitina. El tratamiento conjunto de gentamicina con ampicilina o amoxicilina resulta muy útil contra *Haemophilus suis*, *Actinobacillus pleuropneumoniae* y *Pasteurella sp.* Aunque la carbencilina (un β-lactámico) y la gentamicina son antagónicas, se ha descrito que *in vivo*, aplicadas por distintas vías, son un recurso sinérgico o potenciado contra *Pseudomonas sp.* y *Proteus sp.*
- La combinación de gentamicina con sulfas-trimetoprim resulta sinérgica contra *E. coli* y *Klebsiella pneumoniae*.
- En algunos países de Latinoamérica, se usa a razón de 7 mg/kg en pollo de engorda en una sola inyección, sola o combinada con ácido nalidíxico o flumequina; en estos casos no se ha determinado si las seis a ocho semanas de engorda son suficientes para eliminar al medicamento de los tejidos.
- Cuando se administra con anestésicos como el halotano, la gentamicina sufre cambios en su farmacocinética, por ejemplo disminuyen la depuración y el Vd, además de que aumenta la vida media de eliminación.
- Cuando en caballos se administra con fenilbutazona, también se afecta su farmacocinética, de modo que disminuye la vida media de eliminación hasta en un 23%, así como el Vd_{AUC} en un 26%. En cambio, la farmacocinética de la fenilbutazona no se afecta, y con el flunixin parece que tampoco se altera la farmacocinética de la gentamicina.
- En perros, gatos y caballos se puede potenciar el bloqueo neuromuscular producido por el atracurio, pero si se complementa la respiración con oxígeno y presión positiva, el animal se recupera de manera normal. La complementación con Ca^{2+} puede ayudar a revertir los efectos del bloqueo neuromuscular.
- La combinación de furosemida + gentamicina es particularmente nefrotóxica. La predisposición a la nefrotoxicosis es variable entre los individuos.
- A diferencia de lo observado en seres humanos, la cefalotina no incrementa la nefrotoxicosis inducida por la gentamicina en perros, pero sí hay nefrotoxicosis, sobre todo en tratamientos de cinco días en adelante.
- La combinación de gentamicina con cloranfenicol, tetraciclina y eritromicina resulta antagónica.

Tiempo de retiro

En Estados Unidos no se aprueba el uso de gentamicina para animales de abasto por ninguna vía, incluyendo la uterina. Se recomienda que cuando se utilice en bovinos destinados a la producción de carne, el tiempo de retiro sea cuando menos de 30 días (cuadro 12-7).

Neomicina

La neomicina se introdujo al mercado pocos años después que la estreptomicina. El sulfato de neomicina se obtuvo a partir de *Streptomyces fradiae* y es un complejo que consta de tres componentes: A, B (framicetina) y C (fig. 12-5). El componente B es el que se encuentra en mayor proporción. La sal más común de la neomicina es el sulfato. Es higroscópica y prácticamente no tiene olor. Se encuentra en forma de polvo o de sólido criodisecado y es blanco o ligeramente amarillo. Tiene pKa de 8.3 y es soluble en agua, poco soluble en alcohol e insoluble en acetona, cloroformo y éter. Es más activa en medios con pH alcalino. En presencia de leche su actividad disminuye casi por completo, y cuando hay pus baja su eficacia. Se debe preparar la solución diariamente y desechar el

Cuadro 12-7. Tiempos de retiro de la gentamicina

Solución	Días de retiro en carne
Estados Unidos	
Lechones que reciben una sola dosis	3
Lechones que reciben una sobredosis única	14
Canadá	
Lechones que reciben una sola dosis	11
Polvo	
Cerdos y lechones	10
Inyectable	
Estados Unidos	
Pollos	35
Lechones	40
Pavos	63
Equinos para abasto (no está registrada)	
Canadá	
Pollos	35
Lechones	42
Pavos	63
Vía intramamaria	**Tiempo de retiro en leche**
Vacas con mastitis por *E. coli*	varía entre cuatro y 13 ordeñas
Mastitis por microorganismos no especificados	28 días

sobrante. Cuando se administra en el agua de bebida, se debe ajustar la dosis según el consumo de agua, la edad, la presencia de enfermedades y los factores ambientales.

Espectro

La neomicina tiene actividad contra gramnegativos y algunos grampositivos, incluyendo *Bacillus anthracis, Corynebacterium difteriae, Staphylococcus sp.* y *Streptococcus sp.* También actúa contra *Listeria sp., Mycobacterium sp.* y *Borrelia sp.* Sin embargo, su principal acción es contra gramnegativos, en especial *E. coli* y de manera secundaria *Klebsiella sp., Proteus sp., Pasteurella sp., Shigella sp., Salmonella sp., Haemophilus sp., Neisseria sp.,* y *Treponema hyodisenteriae.*

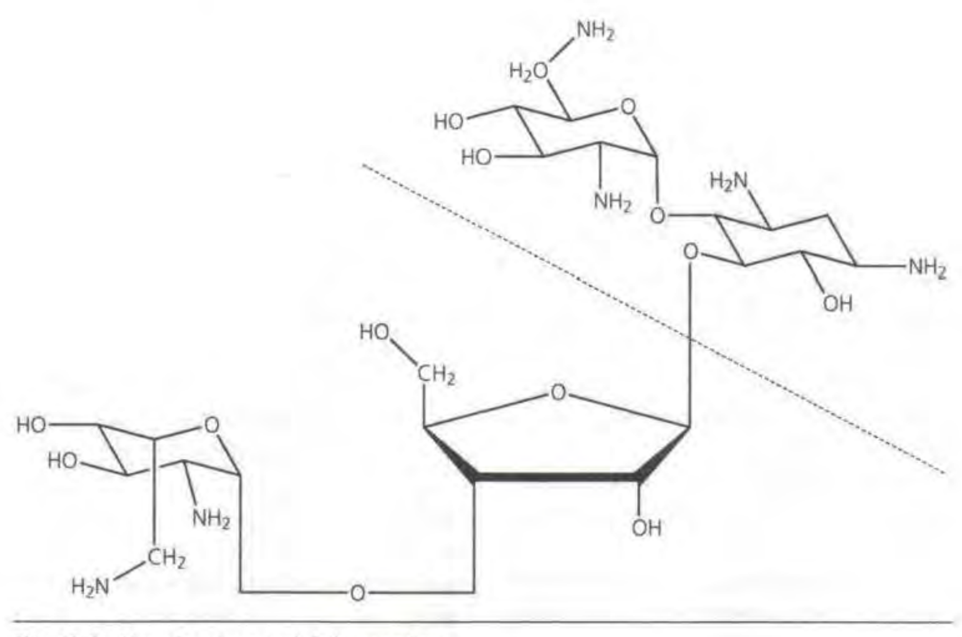


Fig. 12-5. Fórmula estructural de la neomicina.

Resistencia

La resistencia a la neomicina se genera rápidamente, al igual que con todos los aminoglucósidos, pero si se administran por vía IM las dosis recomendadas, se logran en el suero concentraciones terapéuticas contra *S. aureus*, *E. coli*, *Proteus sp.* y *Klebsiella sp.*

Farmacocinética

La neomicina no se absorbe del tubo gastrointestinal, pero ejerce un fuerte efecto local contra la flora bacteriana. Su biodisponibilidad por vía IM es de 53-74%. En caballos, su vida media es de ± 2 h, con Vd de 232 ml/kg y Cl_B de 1.38 ml/kg/min. En vacas, la vida media es de 2½-3 h, con Vd de 390 ml/kg y depuración de 2 ml/kg/min. En becerros, la vida media llega hasta 7½ h, por lo que la dosificación es distinta de la que se aplica en adultos. En becerros de tres días de edad, con una dosis por VO de 30 mg/kg se absorbe el 11%, y en becerros de más de dos meses solamente se absorbe el 1-2%. En becerros de 2-4 días de edad con dosis de 33 mg/kg/14 días por VO se producen concentraciones relativamente altas en riñón, de alrededor de 300 μg/g de tejido renal. La distribución de la neomicina es deficiente, y después de su aplicación por vía IM no alcanza concentraciones terapéuticas en la glándula mamaria. En otras especies no se ha calculado la cinética de la neomicina, probablemente por su nefrotoxicidad y por la existencia de mejores alternativas. Se excreta por vía renal.

Indicaciones y dosis

Se debe tener la precaución de no utilizarla para infecciones sistémicas debido a que es muy nefrotóxica. La neomicina puede mostrar una gran eficacia *in vitro*, pero su acción antibacteriana se reduce casi por completo en presencia de leche.

Perros: las recomendaciones sobre el uso de la neomicina varían. Se menciona que sólo debe utilizarse para el tratamiento de infecciones locales como otitis externa o infecciones de los sacos anales, pero algunos investigadores señalan que puede utilizarse para el tratamiento de la encefalopatía hepática a razón de 22 mg/kg 8-12 h por VO o como enema a razón de 15 mg/kg/6 h. Es importante recordar que si se van a aplicar gotas óticas con neomicina (o cualquier aminoglucósido), el veterinario debe constatar que la membrana timpánica esté íntegra, pues de lo contrario se puede inducir una lesión directa del octavo par craneal.

Gatos: sólo para el tratamiento de infecciones locales.

Bovinos: se utiliza en becerros para el tratamiento por VO de infecciones entéricas causadas por *E. coli* y *Salmonella sp.* Se recomienda en casos excepcionales para adultos, en dosis de 4-7.5 g/día por VO dividida en dos a cuatro tomas al día, y para becerros, 2-3 g/día, también por VO y dividida en dos a cuatro tomas al día. Para el tratamiento de la enteritis por *E. coli* puede administrarse por VO, ya sea sola o con caolín-pectina en dosis de 20 mg/kg/día hasta por 14 días, aunque a menudo se requieren sólo dos a cinco dosis. También se puede administrar en el alimento a razón de 70-140 ppm y ofrecerla durante un máximo de 12 h. El médico veterinario debe evaluar su uso en esta especie y sobre todo en becerros, pues se menciona que la administración constante de neomicina produce un efecto supresor de la flora bacteriana y predispone la diarrea por hongos. Para el tratamiento de infecciones respiratorias se informa que con dosis de 4.4 mg/kg/8-12 h por vía IM se inhiben casi por completo *Pasteurella haemolytica*, *P. multocida* y obviamente *E. coli*.

Caballos: para el tratamiento por VO de infecciones entéricas se administra una dosis de 5-15 mg/kg/día, o se puede administrar junto con caolín-pectina, en dosis de 20 mg/kg/día hasta por 14 días, aunque a menudo se requieren sólo dos a cinco dosis. A pesar de que se ha llegado a usar la neomicina por vía IM en caballos con infecciones por *Rhodococcus equi*, se puede considerar que la dosis de 5 mg/kg/12 h por vía IM es una opción poco eficaz contra esta enfermedad, en particular porque la eritromicina es de gran eficacia y produce menos efectos colaterales (si acaso una ligera diarrea de curso fácil). Existen también óvulos de neomicina sola o combinada con metronidazol (16 mg:16 mg) para diluir en 0.5-1 L de agua, los cuales se aplican en el tratamiento intrauterino de infecciones previo lavado con solución salina hasta eliminar todo el pus posible. La neomicina sola o combinada es uno de los tratamientos más usados para el control de la mastitis clínica, y sobre todo durante el secado. Dado que la presencia de leche y pus puede reducir en 90-95% su actividad, resulta obligado ordeñar y vaciar el cuarto afectado, o toda la glándula, para entonces poder aplicar el tubo por vía intramamaria. Si por el dolor esto no es posible, se deberá elegir otra opción. En Canadá, pero no en Estados Unidos ni en México, se ha prohibido el uso de la neomicina intramamaria, en virtud de que se argumenta que su uso constante predispone al hato a sufrir mastitis por *Nocardia sp.*, que es un padecimiento que obliga al desecho del animal, ya que la infección de otras vacas es rápida y hay gran pérdida de tejido glandular útil, además de la virtual imposibilidad de conseguir una cura clínico-bacteriológica.

Cerdos: para el tratamiento por VO de infecciones entéricas en animales jóvenes, la dosis que se recomienda es de 0.75-1 g/día, dividida en 2-4 tomas/día. Con caolín-pectina es útil en el tratamiento de la enteritis por *E. coli* en dosis de 20 mg/kg/día hasta por 14 días, aunque a menudo se requieren sólo dos a cinco dosis. Se men-

ciona que el desarrollo de resistencia ha limitado su uso en esta especie.

Ovinos: para el tratamiento por VO de infecciones entéricas en corderos, se recomiendan 750 mg-1 g/día, divididos en 2-4 tomas/día, o bien puede administrarse en el alimento a razón de 70-140 g/ton y debe proporcionarse en un máximo de 12 horas.

Aves: para el tratamiento de enteritis bacterianas en pollos, pavos y patos se recomienda administrar en el alimento a razón de 70-140 ppm. En pollos y pavos de dos a nueve semanas de edad se utiliza la neomicina en dosis de 1 ml/L de agua de bebida para problemas GI causados generalmente por gramnegativos.

Efectos adversos

La neomicina es el aminoglucósido más tóxico, y produce fácilmente nefrotoxicosis y sordera. No se recomienda su aplicación por vías parenterales, salvo en casos excepcionales. Su uso es limitado, ya que es el aminoglucósido más polar y por ello el de peor distribución y mayor toxicidad renal; al parecer, los potros y cachorros son más sensibles.

Se requiere hacer un seguimiento cuidadoso al usar éste antibiótico en equinos. El caballo es especialmente susceptible a los efectos de la neomicina, y pueden presentarse toxicosis ótica, renal o ambas; la última es más común en los potros. Después de la administración por vía IM se puede desarrollar una miositis local. La sobredosis oral induce a un síndrome de malabsorción y predispone a las superinfecciones por hongos, las cuales se manifiestan por diarreas de difícil tratamiento, particularmente en equinos.

En casos en que hay alteraciones de la integridad de la mucosa gastrointestinal se favorece la absorción de aminoglucósidos, lo que puede explicar la observación de los autores acerca de la nefrotoxicosis en perros con diarrea de origen infeccioso, causada por sobredosis de neomicina por VO. Si se administra a animales anestesiados o muy debilitados, puede provocar parálisis neuromuscular, incluso letal. Existen informes de colapso muscular flácido y muerte en bovinos débiles, después de la aplicación parenteral de neomicina. La neomicina tópica es la causa más comúnmente asociada a reacciones alérgicas cutáneas, oculares y óticas.

Es importante señalar que algunos autores sugieren que el uso continuo de neomicina en tubos intramamarios o por vía parenteral predispone fuertemente a las vacas a sufrir mastitis por *Nocardia sp.*, condición considerada como irreversible. Esto ha motivado que tal uso se prohíba en Canadá. Empero, este efecto no se ha demostrado en México, Estados Unidos y otros países. En bovinos se ha demostrado que la neomicina puede disminuir la concentración sanguínea de calcio, aunque no está claro el impacto clínico.

Interacciones

La neomicina generalmente se combina con polimixina, bacitracina o ambas, con las que tiene un efecto sinérgico importante como antibacteriano tópico en cremas, colirios y tubos intramamarios contra *Proteus sp.*, *Pseudomonas sp.*, *Staphylococcus sp.* y *E. coli*.

Para el secado de la glándula mamaria, se le usa combinada con nitrofurazona o con lincomicina. Para el tratamiento de mastitis se encuentra en combinación con oxitetraciclina, oleandomicina, lincomicina y prednisolona. Se menciona que al combinarla con penicilina se incrementa la actividad contra gramnegativos.

Puede encontrarse en combinación con caolín-pectina para el tratamiento de diarreas.

Es compatible químicamente con clotrimazol, furazolidona, homatropina, kanamicina, yodoclorohidroxiquinoleína, flumetasona, gentamicina, papaína, tetracaína, espiramicina, metilescopolamina, sulfametoxipiridazina-trimetoprim, sulfaguanidina, sulfatiazol, sulfamerazina, sulfametazina, dihidro-estreptomicina, penicilina G procaínica, cloxacilina, tetraciclina, clorobutanol, hidrocortisona, metil-escopolamina, nistatina y triamcinolona, entre otros.

Tiempo de retiro

En becerros y caballos se administra por vía IM; y en vacas, y muy rara vez se le utiliza por vía parenteral, en virtud de su largo periodo de eliminación en la leche (cuadro 12-8).

Tobramicina

La tobramicina es un aminoglucósido producido por *Streptomyces tenebrans*. Estructuralmente es similar a la

Cuadro 12-8. Tiempos de retiro de la neomicina

VO	Días de retiro para carne
Estados Unidos	
Bovinos y caprinos	30
Cerdos y ovinos	20
Canadá	
Bovinos	30
Pollos de engorda	7
Pollos, gallinas de postura, cerdos, ovinos y pavos	14
Parenteral	**Días de retiro para carne**
En todas las especies	45-60
En el caso del tiempo de retiro para leche se menciona que es de 48 h cuando se utiliza el sulfato de neomicina por vía intrauterina, o en bolos de uso oral	

Fig. 12-6. Fórmula estructural de la tobramicina.

kanamicina (fig. 12-6) y químicamente se le considera una desoxikanamicina natural, pero en sus propiedades antimicrobianas y farmacocinéticas es similar a la gentamicina. El sulfato de tobramicina es un polvo blanco, y en su presentación inyectable es una solución transparente. Es soluble en agua y poco soluble en alcohol. No se debe utilizar el producto si se observan cambios en su coloración.

Espectro

La tobramicina es quizá el aminoglucósido más activo contra *Pseudomonas sp.* y *Proteus sp.* y en buena medida contra *Salmonella sp.*, *Bordetella sp.* y *Klebsiella sp.* En el caso único de *Pseudomonas sp.* es activa aún contra algunas cepas que son resistentes a la gentamicina. Se le considera muy activa contra los agentes más comunes causantes de la mastitis bovina y de diarreas en equinos y caprinos. Es notablemente activa contra *Actinobacillus pleuropneumoniae* y contra *Rhodococcus equi*, *Staphylococcus aureus* y *S. pyogenes*.

Resistencia

A pesar de la eficacia y reciente introducción de la tobramicina en la clínica veterinaria, ciertas bacterias ya han desarrollado resistencia, la cual es mediada por la producción de una enzima llamada 3-aminoglucosidofosfotransferasa. Algunas especies de *Nocardia* son naturalmente resistentes a la tobramicina. Se considera que las CMI de tobramicina varían entre 3-5 µg/ml. Se ha demostrado una potencia elevada contra *Actinobacillus pleuropneumoniae*. En estudios hospitalarios, *Staphylococcus aureus* presenta 30% de resistencias. Dado su escaso uso sistémico, la tobramicina aún es muy activa contra *Salmonella sp.*

Farmacocinética

Cuando se administra por vías intrauterina o VO no tiene buena absorción, pero ésta aumenta cuando el paciente presenta enteritis necrótica o hemorrágica. Al administrarla por vía SC se logra una liberación prolongada, y cuando se administra por vías IM o SC, la biodisponibilidad es mayor de 90%. Se elimina por filtración glomerular. En animales con falla renal puede aumentar la vida media. En gatos se determinó la cinética de este medicamento con dosis de 3-5 mg/kg/8 h por vías IM o SC. La vida media fue de 70-110 min, el Vd_{AUC} de 180-190 ml/kg y la depuración de 1.7-2.21 ml/kg/min, con biodisponibilidad de 100%. En perros se concluyó que la cinética de la tobramicina es similar a la propia de la gentamicina, a pesar de haber utilizado una sobredosis de 20 mg/kg. Aún no existen datos para otras especies.

Indicaciones y dosis (cuadro 12-9)

Perros: en forma de colirio es una magnífica opción para infecciones conjuntivales. Controla casi todas las especies productoras de conjuntivitis en dosis de 1-2 mg/kg/6 h por vía IM o SC; sobre todo en casos de infecciones por *Pseudomonas sp.*, se recomienda reforzar el tratamiento con un colirio de tobramicina.

Gatos: la dosis para el tratamiento de infecciones conjuntivales es de 1-5 mg/kg/8 h por vías IM o SC, sobre todo en casos de infecciones por *Pseudomonas sp.*

Caballos: en caballos con problemas oftalmológicos se usa tópicamente, por ejemplo, en la queratitis ulcerosa por *Streptococcus equi* betahemolítico.

En general constituye una alternativa cuando el tratamiento con gentamicina no da buenos resultados.

Efectos adversos

Como con cualquier aminoglucósido, los efectos más comunes son nefrotoxicosis y otoxicosis, aunque son menores que los producidos por la gentamicina. La tobramicina puede provocar bloqueos neuromusculares, edema facial, inflamación y dolor en el sitio de aplicación, neuropatía periférica y reacciones de hipersensibilidad. No se debe administrar en pacientes que hayan presentado reacciones de hipersensibilidad o que padezcan enfermedades renales o trastornos neuromusculares. En conejos puede provocar desbalances en la flora GI. La tobramicina puede atravesar la placenta, y

Cuadro 12-9. Dosis y vía de administración de la tobramicina en diferentes especies

Especie	Dosis y vía
Perros	2 mg/kg/8 h: IV, IM, o SC
Gatos	3-5 mg/kg/8 h: IM
Equinos	1-1.7 mg/kg/8 h: IV
Aves	5 mg/kg/12 h: IM
Reptiles	2.5 mg/kg/24 h: IM

tiende a concentrarse en los riñones fetales y a producir daños irreversibles en nervios craneales. Se recomienda evaluar su administración en gatos, pues se ha demostrado que aun tres semanas después de una dosis única de 5 mg/kg de tobramicina se produce una elevación persistente de urea sanguínea y creatinina sérica. *In vitro* reduce hasta 20% la actividad fagocítica de los macrófagos.

Interacciones

Es incompatible con soluciones que contengan alcohol o dextrosa. Se puede combinar con los siguientes fármacos: aztreonam, gluconato de Ca^{2+}, cefoxitina sódica, ciprofloxacina, fosfato de clindamicina, floxacilina sódica, metronidazol (con o sin bicarbonato de Na^{+}), clorhidrato de ranitidina y clorhidrato de verapamil; la compatibilidad de la tobramicina con algunos fármacos depende de factores como pH, la concentración a la que se encuentre, temperatura y vehículo utilizado. Los aminoglucósidos se inactivan *in vitro* cuando se combinan con antibióticos β-lactámicos; sin embargo, algunos mencionan que puede combinarse con ticarcilina para potenciar los efectos contra *Pseudomonas sp.* Actúa menos cuando se encuentra en un medio alcalino. No tiene actividad contra hongos o virus.

Cuando se administra con furosemida, ácido etacrínico, manitol y urea se potencian los efectos tóxicos.

Bambermicina

La bambermicina es un aminoglucósido producido por *Streptomyces bambergiensis.* También se le conoce como flavomicina, flavofosfolipol o moenomicina. En realidad es un complejo formado por cuatro componentes: A, B_1, B_2 y C. El componente A es el que se encuentra en mayor proporción. Es un sólido amorfo sin color, soluble en agua y metanol, menos soluble en etanol, éter, etilacetato y propanol, e insoluble en benceno y cloroformo. Permanece estable en soluciones neutras y tiende a descomponerse en soluciones ácidas o alcalinas.

Farmacocinética

Debido a que la bambermicina es un antibiótico con comportamiento heteropolar, tiende a formar complejos de difícil absorción. En algunos estudios farmacocinéticos se ha observado que no se absorbe y que se excreta sin cambios y biológicamente activa a través de las heces.

Indicaciones y dosis

A pesar de que la bambermicina tiene buena actividad antibacteriana, sólo se ha utilizado como promotor de crecimiento (véase el capítulo correspondiente).

Aminociclitoles

Los aminociclitoles son antibióticos estrechamente relacionados con los aminoglucósidos; la diferencia radica en que mientras que los aminoglucósidos contienen un aminoazúcar unido a un grupo glucosídico, los aminociclitoles tienen un grupo amino unido a un anillo ciclitol. Los dos principales aminociclitoles son apramicina y espectinomicina.

Apramicina

La apramicina es un aminociclitol derivado de la nebramicina, sustancia obtenida de *Streptomyces tenebrarias.* Su estructura química es similar a la de los aminoglucósidos, pero con la diferencia de que no es afectada por las enzimas bacterianas que atacan a estos últimos. Su nombre químico es D-estreptamina,4-*O*-(8*R*)-2-amino-8-*O*-(4-amino-4-desoxi-α-D-glucopiranosil-1)-2,3,7-tridesoxi-7-(metilamino)-D-*glicero*-α-D-*alo*-octodialdo-1,5:8,4-dipiranos-1-γ-1-2-desoxi (fig. 12-7). Su fórmula condensada es $C_{21}H_{41}N_5O_{11}$ y tiene peso molecular de 539 Da. Es soluble en agua y ligeramente soluble en alcoholes. Cuando se administra en agua de bebida se recomienda revisar el sistema de conducción de agua y evitar la presencia de moho, ya que éste reduce la actividad de este fármaco. Los operarios deben utilizar lentes protectores, ropa especial y máscara cuando estén en contacto con la apramicina.

Espectro

La apramicina es activa contra *Staphylococcus aureus* y muchos microorganismos gramnegativos, principalmente contra *E. coli* y algunas especies de salmonela que son resistentes a estreptomicina y neomicina. Aun a bajas concentraciones, la apramicina es más eficaz que kanamicina, estreptomicina, amikacina o gentamicina para inhibir la síntesis de proteínas bacterianas.

Resistencia

La apramicina es relativamente resistente a la degradación mediada por plásmidos, aunque se ha detectado cierta resistencia de *E. coli* y de la transferencia del plásmido productor de 3-N-acetiltransferasa y otras enzimas a *Salmonella sp.* La apramacina no es eficaz contra micoplasmas.

Farmacocinética

En general, la apramicina se absorbe poco (10-15%) cuando se administra por VO a animales adultos, incluyendo bovinos, aves y cerdos, lo que resulta insuficiente para un efecto terapéutico de importancia. Una enteritis moderada inducida por coccidios en pollos aumenta

Fig. 12-7. Fórmula estructural de la apramicina.

la absorción de apramacina. Se absorbe rápida y efectivamente cuando se administra por vía parenteral. En becerros, la apramicina inyectada por vía IV presenta cinética de dos compartimientos, con vida media de 28 min, vida media en la fase de eliminación ($T_{1/2\beta}$) de 2-4½ h, y Vd de 1.2-1.5 ml/kg (superior al de todos los aminoglucósidos). Su depuración es lenta (0.003 ml/kg/min) y tiene biodisponibilidad muy variable, con rango del 50-100%. Las CMI rara vez son menores de 3.4 µg/ml, y normalmente varían entre 6 y 10 µg/ml. Al administrar 10-20 mg/kg, se obtienen concentraciones plasmáticas medias de 0.8 y 8.5 µg/ml, que en la mayoría de los casos son suficientes para un fuerte efecto contra bacterias gramnegativas. Después de 24 h de su administración ya se ha excretado el 95% del fármaco por los riñones, por lo que se recomienda un intervalo de dosificación de 12-24 h. Se elimina sin cambios en la orina. Con la aplicación vía IM de 10-20 mg/kg de apramicina en pavos se logran concentraciones de 20-36 µg/ml en 1 h, con vida media en la fase de eliminación de 2-2½ h y eliminación completa en 24 h. En el ovino, su Vd es de 1.4 L/kg y su vida media de eliminación es de dos horas.

Indicaciones y dosis

Aunque tiene actividad antimicrobiana notable contra *S. aureus* y diversos estreptococos, quizá su aplicación más recomendable es el tratamiento masivo de colibacilosis y salmonelosis y, de manera secundaria, contra otras enterobacterias.

Aves: en pollos se usa principalmente en forma de sulfato en dosis de 125-500 mg/L de agua de bebida/7 días para el tratamiento de infecciones asociadas a *E. coli* y micoplasmas. Debido a su baja biodisponibilidad oral, se toleran bien las dosis altas de 2.5 g/mililitro.

Cerdos: en lechones que requieren tratamiento para la enteritis por *E. coli* se recomiendan dosis de 150 ppm de alimento/40 días; cuando se administra en forma de solución se recomiendan dosis de 12.5 g/galón o 100 mg/L, y de manera individual la dosis es de 10-15 mg/kg/12-24 h/7 días por vía oral.

Becerros: en becerros tiene eficacia notable en el tratamiento de estados sépticos relacionados con *E. coli*. La dosis recomendada es de 20-40 mg/kg/5 días por VO o intramuscular.

Ovinos: se menciona que en corderos puede ser útil en dosis de 10 mg/kg/día/3-5 días por VO o intramuscular.

Efectos adversos

Con dosis de 500-1 000 mg/L de agua durante más de 15 días (5-10 veces la dosis recomendada), algunos perros pueden presentar disminución de los neutrófilos e incremento en los linfocitos. En ratas, la administración de 10 000 ppm en el alimento por un periodo de hasta dos años no produjo toxicosis. Ésta es mínima cuando el fármaco se administra por VO. No se han observado efectos adversos como mutagenicidad, teratogenicidad o alteraciones en la actividad reproductiva en animales de laboratorio. Con la administración parenteral en vacas, cabras y ovejas, la apramicina tiene distribución limitada hacia la glándula mamaria sana. En vacas durante un estado de mastitis aguda, se distribuye hacia la leche

Fig. 12-8. Fórmula estructural de la espectinomicina.

en concentraciones mucho mayores que en los cuartos sanos, pero no se sabe si puede tener efectos tóxicos o si produce residuos.

Interacciones

No se debe mezclar con suplementos minerales u otros fármacos.

Tiempo de retiro

Si la apramicina se utiliza incorrectamente se pueden encontrar residuos por un periodo prolongado. Más de 75% de los residuos encontrados en hígado y riñones aparecen sin cambios. No se recomienda administrarla en vacas lecheras.

Cuando se administra a cerdos en el alimento o en el agua de bebida el tiempo de retiro es de 28 días.

Espectinomicina

La espectinomicina es un aminociclitol producido por *Streptomyces spectabilis*; la sal más utilizada es el clorhidrato pentahidratado de espectinomicina. Es un polvo amarillo pálido cristalino. Es soluble en agua y prácticamente insoluble en alcohol, cloroformo y éter. Su nombre químico es espectinomicina hidroclorhidro-4-H-pirano[2,3-b],[1,4]benzodioxin-4-ona, decahidro-4ª,7,9-trihidroxi-2-metil-6,8-bis(metilamino)-dihidrocloruro, pentahidrato (fig. 12-8). Su fórmula condensada es $C_{14}H_{24}N_2O_7$-2HCl5H_2O, tiene peso molecular de 495.3 Da y pKa entre 6.9 y 8.

Espectro

Las bacterias son particularmente sensibles si su CMI es ≤20 µg/ml. Entre las bacterias sensibles, destacan por su importancia etiológica *E. coli, Clostridium perfringens* y *Actinomyces pyogenes* (antes *Corynebacterium pyogenes*).

Resistencia

La resistencia a la espectinomicina se genera con relativa facilidad, pero no hay resistencia cruzada con aminoglucósidos, excepto quizá con la estreptomicina.

Farmacocinética

La espectinomicina se absorbe poco del tubo GI. Cuando se administra por vía IM se absorbe rápidamente. En el bovino la espectinomicina es completamente biodisponible después de administrarse por vía IM. Un dato importante es que con la administración repetida de espectinomicina no aparecen concentraciones tisulares mayores de las que se logran con una sola administración (cuadro 12-10).

Cuadro 12-10. Algunos datos farmacocinéticos de la espectinomicina

Especie	Concentración	Vía y dosis
Vaca	55 µg/ml (1 h después)	IM: 20 mg/kg
Ternero	20 µg/ml (20-40 min después)	IM: 10 mg/kg
Perro	22 µg/ml (4 h después) 80 µg/ml (4 h después) 78 µg/ml (40 min después)	VO: 100 mg/kg VO: 500 mg/kg IM: 40 mg/kg
Oveja	53 µg/ml (1 h después)	IM: 20 mg/kg

La espectinomicina se concentra después de 12 h de su administración por vía IM en los siguientes órganos en orden decreciente: riñón, hígado, pulmón, músculo y grasa. En la vaca tiene Vd de 0.295 L/kg y en ovinos de 0.307 L/kg, y la unión a proteínas se considera baja (10%); al parecer no sufre biotransformación significativa.

En el cerdo se excreta sin cambios en la orina después de administrarla por vía parenteral. En la vaca la vida media de eliminación es de 1-1½ h y en cerdos y ovinos de 1 h. Por VO se excreta por los riñones; cuando se administra por vía IM se elimina rápidamente por vía renal, excepto si existen daños renales.

Indicaciones y dosis

Aves: en pollo de engorda se recomienda para prevenir y controlar la mortalidad asociada a *Mycoplasma gallisepticum* y para profilaxis y tratamiento de sinovitis asociada a *M. synoviae.* En pavitos y pollitos de uno a tres días de edad se recomienda para tratar la aerosaculitis por *Mycoplasma meleagridis* y para ERC asociada a *E. coli.*

Bovinos: la espectinomicina inyectable está indicada en el tratamiento de la neumonía bacteriana (complejo respiratorio bovino) por *Pasteurella multocida, P. haemolytica* y *Haemophilus somnus. Pseudomonas aeruginosa* es resistente.

Cerdos: en lechones se utiliza para la enteritis por *E. coli,* en dosis de 50-100 mg/animal/12 h/3-5 días en forma de solución por vía oral.

Efectos adversos

En pavos una dosis de 90 mg/animal por vía SC favorece la presentación de ataxia y coma. Causa reacciones anafilácticas y bloqueos neuromusculares en dosis elevadas. En bovinos hay inflamación y cambios en la tonalidad del músculo en el sitio de administración. Algunos individuos que manejan la espectinomicina han desarrollado reacciones serias que afectan piel, uñas y ojos. Todos aquellos que hayan experimentado urticaria u otro tipo de reacción alérgica deben evitar entrar en contacto con este fármaco.

Interacciones

Cuando se le combina con lincomicina o clindamicina presenta actividad potenciada contra *Mycoplasma sp.* y menor tendencia a la resistencia bacteriana. Estas combinaciones son bien conocidas como sinérgicas contra *Treponema hyodisenteriae,* aunque la espectinomicina sola no lo afecta. También es eficaz contra *Serpulina hyodisenteriae.*

En cerdos se usa para tratar enfermedades causadas por *Pasteurella sp., Haemophilus sp.* y *Actinobacillus pleuropneumoniae.* A menudo, *Bordetella sp.* resulta resistente. *Pseudomonas sp.,* los anaerobios y otros microorganismos gramnegativos son resistentes a la mezcla de lincomicina-espectinomicina.

Los parámetros farmacocinéticos al parecer no se alteran cuando la espectinomicina se administra con lincomicina en una proporción de 2:1.

Se recomiendan dosis de 30 mg/kg por VO, mezcladas con el alimento en proporción de 132 ppm para cerdos y de 200-500 ppm para aves. En cerdos, la mezcla de lincomicina-espectinomicina (2:1) se usa como agente profiláctico en brotes de enterotoxemia en dosis de 22 mg/kg/día/3 días; contra la disentería porcina ha demostrado excelentes resultados. También se sabe que atenúa la presentación clínica de la rinitis atrófica. En explotaciones de cerdos con problemas respiratorios graves se ha recomendado en forma de aerosol a razón de 1.5 g/L con densidad de 50-100 ml/m^3 y tamaño de gota menor de 20 μm. Se aplica cada 12-24 h según la gravedad del caso. Es importante señalar que el clínico debe considerar este tratamiento para casos muy específicos, y además observar todas las medidas de seguridad posibles para evitar que el personal se exponga al aerosol; en realidad este tipo de práctica constituye un riesgo alto para la generación de resistencia, y desde el punto de vista de los autores no es recomendable.

En aves, la mezcla lincomicina-espectinomicina se usa exitosamente en el control de *E. coli.* En aves de engorda se aplica la mezcla a razón de 200-400 ppm durante dos a cuatro semanas, con lo que se obtienen reducciones importantes en la morbimortalidad y mayor ganancia de peso.

En becerros se ha aplicado por vía SC la combinación espectinomicina-lincomicina para el control de brotes por *Salmonella dublin,* en dosis de 22 mg/kg el primer día y luego 0.5 g/12 h/4 días más por VO; también en bovinos se ha usado a razón de 500 mg/12 h/5 días en el tratamiento de la neumoartritis por *Mycoplasma bovis.* En un brote de otitis séptica por *E. coli* en becerros, se usó lincomicina en dosis de 6.5 mg/kg/24 h por vía IV al mismo tiempo que espectinomicina en dosis de 10 mg/kg/12 h por vía IM, ambas durante cinco a siete días, con lo cual se logró controlar el problema cuando otros antibacterianos habían fallado.

En cerdos no está permitido el uso de espectinomicina inyectable, pero experimentalmente se sugiere un tiempo de retiro de 30 días cuando se administra una dosis de 20 mg/kg por vía IM, o bien de cuatro días cuando se administra a razón de 1 ml/kg (cuadro 12-11).

Cuando en bovinos y cerdos se administra la mezcla lincomicina-clorhidrato de espectinomicina, se recomienda un tiempo de retiro de 11-14 días.

Cuadro 12-11. Tiempo de retiro de la espectinomicina

Especie	Días de retiro, solución por VO
Cerdos	21 días (con dosis máxima de 0.5 mg/ml/5 días)
Pollos	5 días (dosis de 0.5 mg/ml/5 días)
Especie	**Días de retiro, vía parenteral**
Pollitos recién nacidos	0 días (con dosis máxima de 0.5 mg/animal)
Pavitos de 1-3 días	0 días (con dosis de 19 mg/animal)
Pavos	5 días (con dosis total de 11 a 22 mg/kg)

En el caso de la mezcla lincomicina-espectinomicina en cerdos, se recomienda un tiempo de retiro de cuatro días, cuando se administre a razón de 160 g en 1 600 L de agua de bebida/5 a 7 días.

Puede provocar daño tisular y decoloración del tejido que dura más de 11 días, dañando la calidad de la canal. No se recomienda utilizarla en becerros, terneros y vaquillas de menos de 20 meses de edad ni en vacas gestantes.

13 Tetraciclinas

Este capítulo comprende:

Características generales de las tetraciclinas

Las tetraciclinas son un grupo de antibióticos descubiertos a finales de la década de 1940, producidos por los actinomicetos *Streptomyces sp.*, que son la fuente más abundante de antibióticos utilizables para combatir las enfermedades bacterianas en animales. Se han formulado numerosas sales en forma semisintética (doxiciclina y minociclina) o por cultivo natural [clortetraciclina (aureomicina), oxitetraciclina (terramicina) y tetraciclina (aeromicina)]. El grupo más reciente, denominado de tercera generación, lo constituyen las glicilglicinas, que aún están en fase de desarrollo.

Las tetraciclinas son compuestos derivados del anillo policíclico naftacenocarboxamida. Todas las tetraciclinas tienen la misma estructura básica, formada por cuatro anillos unidos en línea (fig. 13-1). Las fórmulas de algunos de estos compuestos se presentan en el cuadro 13-1. En el cuadro 13-2 se resumen las características principales de este grupo de antibióticos.

Físicamente se encuentran en forma de polvo de color amarillo, no tienen olor y son un poco amargas. Son anfóteras y se destruyen en soluciones alcalinas fuertes y soluciones ácidas (con pH inferior a 2). En medios con pH ácido se disuelven poco; en este caso se pueden utilizar las sales sódicas o clorhidrato, que son más solubles. La sal clorhidrato es ácida y muy estable.

Farmacodinámica

Las tetraciclinas son bacteriostáticas. No se conoce con exactitud su mecanismo de acción antibacteriano, pero se sugieren las siguientes posibilidades:

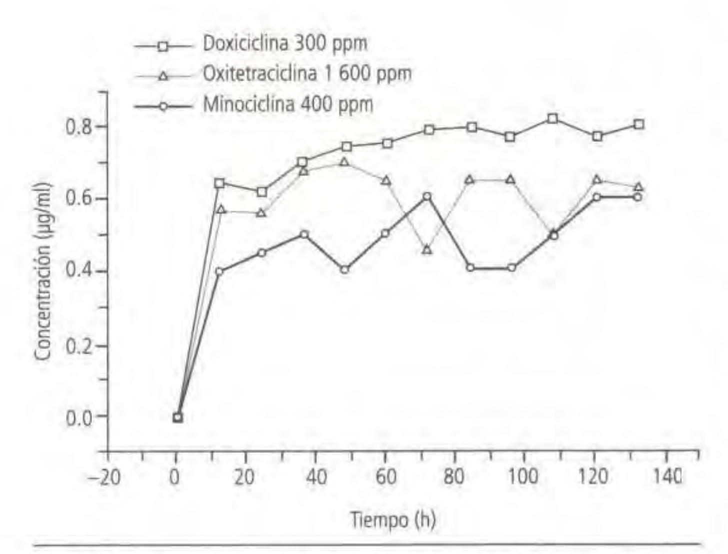


Fig. 13-1. Concentraciones plasmáticas de diferentes tetraciclinas añadidas al alimento.

Cuadro 13-1. Fórmula estructural general de las tetraciclinas y las sustituciones que dan origen a sus diferentes miembros

Análogo	Sustituto	Posición
Clortetraciclina	-Cl	(7)
Oxitetraciclina	-OH,-H	(5)
Demeclociclina	-OH,-H;-Cl	(6;7)
Metacilina	-OH,-H;=CH_2	(5;6)
Doxiciclina	-OH,-H;-CH_3,-H	(5;6)
Minociclina	-OH,-H; $N(CH_3)_2$	(6;7)

- Quelación activa de cationes intracelulares.
- Inhibición de sistemas enzimáticos.
- Supresión de la síntesis proteínica, al unirse de manera específica a las subunidades ribosómicas bacterianas de 50S y en alguna medida a nivel de la subunidad ribosómica de 30S. Bloquean la unión del ácido ribonucleico aminoacilo transportador (tRNA) al sitio receptor sobre el complejo ribosómico del ácido ribonucleico mensajero (mRNA); así evitan la elongación de las cadenas peptídicas, bloqueando la síntesis proteínica. También inhiben dicha síntesis en las células de los mamíferos, pero existe mayor toxicidad selectiva hacia las bacterias, debido en parte a los procesos de captación de estos fármacos que son dependientes de gasto de energía y de cuyos sistemas carecen las células de mamíferos. Es decir, las bacterias presentan un sistema de transporte activo que bombea todas las tetraciclinas a través de la membrana citoplásmica interna.

Espectro

Las tetraciclinas son antibióticos de amplio espectro; actúan eficazmente contra bacterias grampositivas y en menor grado contra gramnegativas. Sólo afectan microorganismos de multiplicación rápida; *in vitro* son primariamente bacteriostáticas, y su potencia *in vivo* no es igual a su capacidad clínica *in vitro*. Por ejemplo, la presencia de oxitetraciclina o clortetraciclina en el alimento de cerdos a los que se inoculó con una cepa patógena de *E. coli* resistente *in vitro* fue capaz de evitar la adherencia o adhesión de la bacteria al epitelio GI y con esto se evitó que se presentara la enfermedad. La actividad de las tetraciclinas contra bacterias gramnegativas y rickettsias es similar a la del cloranfenicol y mayor o igual a la de la estreptomicina.

Las bacterias más sensibles son *Streptococcus sp.*, *Clostridium sp.*, *Klebsiella pneumoniae*, *Brucella sp.*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus pertusis*, neumococos y gonococos.

Las bacterias moderadamente sensibles son *Corynebacterium sp.*, *Escherichia coli*, *Pasteurella sp.*, *Salmonella sp.*, *Bacillus anthracis* y meningococos.

Cuadro 13-2. Características principales de las tetraciclinas

Tetraciclinas	Eficacia	Actividad	Incompatibilidad y efectos colaterales
Doxiciclina Clortetraciclina Oxitetraciclina Tetraciclina Minociclina Metaciclina	Bacteriostáticas; eficaces contra bacterias grampositivas y gramnegativas	Buena absorción en las vías gastrointestinales. Doxiciclina y minociclina poseen mayor liposolubilidad y, por ende, la penetración y la eficacia son mayores en pH ácido	Incompatibles con metales como Mg^{2+}, Al, Fe, y antiácidos a base de Ca^{2+} Su aplicación por vía IV rápida causa colapso; por VO, puede manchar los dientes en animales jóvenes. Trastornos GI

Son activas también contra *Chlamydia sp.*, *Mycoplasma sp.*, *Actinobacillus sp.*, amibas y otros protozoarios y rickettsias, p. ej., *Ehrlichia sp.*, *Haemobartonella sp.* y *Anaplasma sp.*

Individualmente tienen poca actividad contra los hongos verdaderos, pero pueden ejercer acción antifúngica cuando se combinan con anfotericina.

Resistencia bacteriana

Existen ciertas bacterias que desarrollan resistencia a las tetraciclinas, aunque no tan fácilmente como lo hacen a otros antibióticos. La resistencia es mediada por plásmidos y se manifiesta como reducción de la entrada de las tetraciclinas en la bacteria y aumento de su salida por bombas de membrana especializadas. Las bacterias resistentes a un antibiótico del grupo de las tetraciclinas lo son también a las demás del grupo en la mayoría de los casos.

Los cocos grampositivos que son refractarios a las tetraciclinas no muestran resistencia cruzada con cloranfenicol, tianfenicol o florfenicol. Sin embargo, los bacilos gramnegativos resistentes a las tetraciclinas sí muestran resistencia cruzada con los fenicoles, y viceversa.

Entre los microorganismos con resistencia adquirida se encuentran *Proteus sp.*, *Pseudomonas sp.* y coliformes, *Mycobacterium sp.*, *Serratia sp.*, *Mycoplasma bovis*, *M. hyopneumoniae*, *Aerobacter aerogenes*, *Shigella sp.* y varias cepas de *Staphylococcus sp.*

La administración continua de tetraciclinas por vía oral inhibe bacterias de la flora normal intestinal y favorece el desarrollo de microorganismos resistentes, de lo que resultan superinfecciones, sobre todo en caballos.

El factor "R" de resistencia a las tetraciclinas se presenta debido a transporte activo deficiente del fármaco al interior de la bacteria. En este sentido, la minociclina y la doxiciclina, por ser más liposolubles, ingresan más fácilmente a la bacteria y sufren menos del fenómeno de resistencia.

Farmacocinética

Cuando las tetraciclinas se administran por VO se absorben bien en el estómago y la porción inicial del intestino delgado, logrando una $Cp_{máx}$ en 2-4 h en carnívoros. Se reabsorben en el intestino, se concentran en hígado y se excretan en bilis. Gracias a este circuito entérico-sanguíneo-biliar, las tetraciclinas persisten en la sangre bastante tiempo después de su administración. En dosis terapéuticas, las tetraciclinas producen valores plasmáticos adecuados, aun después de 24 h de haberse administrado; estos valores se reducen de manera gradual, y posteriormente sólo quedan residuos. La leche y sus subproductos y los antiácidos a base de Al, Ca^{2+}, Mg^{2+} y Fe inhiben su absorción, lo que es mucho menos marcado con minociclina y doxiciclina. Para mejorar la absorción del resto de las tetraciclinas se pueden utilizar acidificantes y por unos días se puede reducir la cantidad de Ca^{2+} en la dieta, p. ej., de 0.8 a 0.4% en pollos. La oxitetraciclina y la tetraciclina tienen mayor biodisponibilidad en comparación con la clortetraciclina en seres humanos, pero en cerdos la bibliografía es contradictoria y puede considerarse que tienen absorción similar. Doxiciclina y minociclina son aún más biodisponibles que las anteriores, lo que concuerda con su mayor liposolubilidad; es ésta la que determina su distribución en los tejidos y su velocidad de eliminación.

Es también la liposolubilidad la que permite establecer tres grupos con base en la duración del efecto:

- *Efecto corto*: clortetraciclina, oxitetraciclina y tetraciclina
- *Efecto intermedio*: demeclociclina y metaciclina
- *Efecto largo*: doxiciclina y minociclina

Es obvio que la utilidad clínica de las tres tetraciclinas de corta duración (clortetraciclina, oxitetraciclina y tetraciclina) dependerá de su capacidad de llegar a los tejidos afectados. Por vía IV, las tetraciclinas persisten en la sangre por más tiempo en comparación con otros anti-

bióticos con $T_{1/2}\beta$ de 5-8 h. Las tetraciclinas casi siempre se absorben mal por la mucosa rectal.

Las tetraciclinas se difunden y logran concentraciones antibacterianas en todo el organismo, pero tienen mayor afinidad por órganos como bazo, hígado y pulmón. En bilis se concentran 5-15 veces más que en plasma. Se difunden bien hacia líquido pleural, prostático, ascítico, sinovial y cefalorraquídeo en 20-25% de lo encontrado en plasma. También llegan al cerebro, saliva y semen. Llegan a la mayoría de los tejidos y líquidos corporales con excepción del líquido cefalorraquídeo.

Cuando se administran por vía parenteral se detectan cantidades considerables en heces, por su ciclo enterohepático. Atraviesan la barrera placentaria, e incluso se encuentran en la circulación fetal, donde alcanzando una concentración de 50% del fármaco que se encuentra en la sangre materna.

También se depositan en sitios de osificación activa de diáfisis y epífisis, en el cascarón del huevo y en dientes, ocasionando deformidad de los depósitos de calcio de estas estructuras cuando la administración es muy prolongada.

En vacas, la difusión a la glándula mamaria es pobre si se le administra por vía IM. Para prolongar las concentraciones efectivas en este sitio, se recomienda la aplicación por vía IV lenta. En el cuadro 13-3 se presentan las vidas medias plasmáticas de las principales tetraciclinas.

En el cuadro 13-4 se presenta la distribución promedio de las tetraciclinas en el perro. En dicho cuadro destacan las notables diferencias entre las tetraciclinas muy liposolubles y las menos liposolubles (tetraciclina y oxitetraciclina).

Existen tetraciclinas que se distribuyen de manera eficaz en el tubo GI, donde logran valores terapéuticos contra bacterias patógenas. En caballos, conejos, cobayos y hámsters (cricetos) este efecto puede provocar un desequilibrio en la flora normal, y en consecuencia inducir diarrea secundaria que en ocasiones es de difícil resolución. Las tretraciclinas se metabolizan en hígado en diferentes proporciones, pero siempre bajas y específicas del tipo de tetraciclina de que se trate. Sin embargo, el compuesto detectado con más frecuencia en heces, orina y tejidos es la tetraciclina original.

Las tetraciclinas se excretan principalmente por los riñones y se eliminan lentamente, lo cual explica por qué persisten valores plasmáticos elevados durante mucho tiempo; p. ej., después de la administración por VO, la concentración máxima en orina aparece en 2-8 h y depende de la dosis y del volumen de orina. Durante la administración prolongada, la concentración en orina puede exceder en mucho las cifras mínimas necesarias para tratar afecciones del aparato urinario. Las tetraciclinas se eliminan también por las heces (10-20% de la dosis total), independientemente de la vía de administración utilizada. También se excretan por la leche, y se ha encontrado casi la mitad de la concentración en leche respecto a la cifra plasmática. En perros, los volúmenes de distribución son de 2.1 L/kg para oxitetraciclina y clortetraciclina, y en bovinos son de 0.8 L/kilogramo.

Cuadro 13-3. Vidas medias plasmáticas de las principales tetraciclinas

Fármaco	Vida media (h)
Clortetraciclina	5.5
Oxitetraciclina	9.5
Tetraciclina	8.5
Metaciclina	15
Demeclociclina	17
Minociclina	17.5
Doxiciclina	19.5

Cuadro 13-4. Concentraciones (μg/g o μg/ml) de tetraciclinas en diversos sitios en el perro

Órgano/líquido	Minociclina	Doxiciclina	Tetraciclina	Oxitetraciclina
Riñón	14	36	32	7
Orina	2.5	21	84	41
Hígado	15	25	18	9
Bilis	96	95	32	15
Íleon	8	16	14	4
Líquido cefalorraquídeo	0.98	1.15	<0.27	<0.06
Cerebro	2.8	1.26	<0.27	<0.06
Humor acuoso	0.7	1.42	<0.27	<0.06
Humor vítreo	0.7	2	<0.27	<0.06

Efectos adversos

En general se considera que las tetraciclinas poseen un buen margen de seguridad. Sin embargo, cuando se administran por vía IM son muy irritantes, a excepción del preparado farmacéutico blindado. Algunos perros sólo presentan vómito, aun cuando se les administre por vía IV una dosis de 30 mg/kg durante más de 15 días. En herbívoros, la administración IV repetida puede provocar que las tetraciclinas se excreten en grandes cantidades por bilis y ocasionan trastornos digestivos, falta de apetito y a veces diarrea al alterar la fermentación bacteriana. Hay irritación moderada de la mucosa GI. Las complicaciones más graves se deben a que estos antimicrobianos afectan la flora microbiana benéfica en el intestino y así favorecen la proliferación de microorganismos patógenos resistentes, como *Candida albicans*.

La aplicación de tetraciclinas por vía IV rápida provoca colapso vascular en algunos casos, como ya se señaló. Por VO puede manchar los dientes en animales jóvenes, y en otros provocar trastornos GI. En caballos puede provocar un desequilibrio de la flora normal, con lo que es posible inducir diarrea secundaria que en ocasiones es de difícil resolución.

Se ha demostrado que en aves las tetraciclinas tienen un efecto inmunosupresor si se dan de manera continua, pero cabe mencionar que en las condiciones de campo, el beneficio de añadir tetraciclinas al alimento supera el efecto inmunosupresor. La DL_{50} en ratones es de 150-180 mg/kg por vía intravenosa.

Indicaciones y dosis

Es necesario señalar que las tetraciclinas son antimicrobianos denominados tiempodependientes. De tal suerte, su mejor efecto clínico se obtiene cuando se mantienen concentraciones terapéuticas por periodos prolongados (una semana como mínimo) y no cuando se logran concentraciones plasmáticas elevadas y se descuida lo primero.

Por vía IV la dosis sugerida es de 4.4-11 mg/kg, según la gravedad de la enfermedad. Cuando se administran por vía IV, por lo general es suficiente una dosis al día, pero en enfermedades agudas es conveniente dividir la dosis en dos y administrarla cada 12 h. La sal clorhidrato de tetraciclina se debe amortiguar con glicinato sódico y disolver la mezcla en agua destilada estéril inmediatamente antes de administrarla. Algunos preparados comerciales contienen propilenglicol. En tales casos, la aplicación por vía IV debe ser particularmente lenta, pues se puede generar un colapso cardiovascular. Además, se debe verificar que el contenido de procaína no sea elevado, pues de lo contrario se inducirán arritmias cardiacas graves. Por vía IM se utiliza la misma dosis que para la inyección por vía IV. En animales jóvenes, las tetraciclinas se administran por VO en dosis de 20-40 mg/kg/día dividida en dos o tres dosis parciales. En general, las tetraciclinas se pueden administrar en todas las especies a una dosis terapéutica de 10-20 mg/kg/día por vía IV o IM, o bien a razón de 20-40 mg/kg/día por vía oral.

Se ha considerado que el régimen de dosificación de oxitetraciclina y tetraciclina en el alimento es de 200-400 y hasta 800 g/tonelada de alimento durante 10-14 días, aunque el veterinario debe ajustar la dosis dependiendo del consumo de alimento o agua.

AVES: en pollo de engorda, la dosis puede llegar a 60 mg/kg con el alimento medicado a 400 ppm.

VACAS: en varios tipos de mastitis bovina se recomienda administrar la sal clorhidrato de tetraciclina en pomada para infusión a razón de 440 mg/cuarto.

CAMARÓN: en este esquema se incluye también la administración de oxitetraciclina en el alimento para el control de la vibriosis en esta especie.

CERDOS: en particular, la doxiciclina se administra en dosis de 5-10 mg/kg/día. También se han recomendado en cerdos 300 ppm, con lo que se alcanzan concentraciones plasmáticas y tisulares útiles.

Interacciones

Las tetraciclinas son incompatibles con Mg, Al, Fe y antiácidos cuya base es el calcio. Los iones bivalentes disminuyen su biodisponibilidad sistémica. Se recomienda usar acidificantes en el alimento para promover la absorción de oxitetraciclina o clortetraciclina. Este efecto es mucho menos marcado con la doxiciclina.

Las tetraciclinas son compatibles farmacodinámicamente con sulfonamidas, tilosina y tiamulina. Se menciona que la combinación de tetraciclinas con tilosina o tiamulina resulta sinérgica y eficaz en el tratamiento contra *Pasteurella sp.* y en general contra bacterias y micoplasmas del complejo respiratorio porcino y de pollos. La combinación con polimixina también es sinérgica, pero la polimixina no se absorbe.

La combinación de tetraciclinas con macrólidos no es del todo afortunada y podría reducir la eficacia de ambos productos. Definitivamente su mecanismo de acción es incompatible con las penicilinas y cefalosporinas y compite con el cloranfenicol por los mismos sitios de acción, por lo que estas combinaciones disminuyen el efecto de los antimicrobianos mencionados.

Tiempo de retiro

Siendo las tetraciclinas productos de uso común en veterinaria, se debe llevar un control estricto de los tiempos

Cuadro 13-5. Residuos máximos permitidos y tiempos de retiro de las tetraciclinas

Tetraciclina	Valores máximos de residuos (NMR)	Retiro (VO)	Retiro (IM)
Oxitetraciclina	300 mg/kg en hígado	5 días	45 días
Clortetraciclina	100-200 mg/kg en músculo y huevo	5 días	–
Doxiciclina	100 mg/kg en músculo bovino/porcino 600 mg/kg en riñón 300 mg/kg en hígado, grasa y piel	10 días	60 días
Tetraciclina	600 mg/kg en riñón	5 días	–

de retiro de ordeña, rastro o venta de huevo (cuadro 13-5).

Tetraciclina (aeromicina)

La tetraciclina propiamente dicha o aeromicina es un antimicrobiano que apareció en el ámbito clínico en 1952. Su nombre químico es [4S-(4.α.,4a.α.,5a.α.,6.β.,12a.α.)]4-(dimetilamino)-1,4,4a,5,5a,6-11,12a-octahidro-3,6,10,12,12a-pentahidroxi-6-metil-1,11-dioxo-2-naftacenocarboxamida (fig. 13-2). Tiene peso molecular de 444.44 Da y su fórmula condensada es $C_{22}H_{24}N_2O_8$. Es estable en soluciones neutras o alcalinas. Existe en las formas de sal clorhidrato, fosfato y lauril-sulfato. La tetraciclina o aeromicina es una tetraciclina semisintética de corta duración que se obtiene de *Streptomyces sp.* en proliferación libre. En solución acuosa, la tetraciclina pierde la mayor parte de su actividad en aproximadamente tres semanas.

Farmacocinética

La tetraciclina por vía IM se absorbe muy bien y se detecta en plasma a los 15 min, para alcanzar su $Cp_{máx}$ en 1 h. Mantiene cifras terapéuticas durante 6-12 h aproximadamente. El clorhidrato de tetraciclina tiene biodisponibilidad de 23-25% y Vd alto (hasta 4 L/kg). Tiene biodisponibilidad mayor que la clortetraciclina. La depuración es de 0.185 L/kg/h, con vida media de 16 h. Pollos a los que se administró tetraciclina a razón de 65 mg/kg vía IV tuvieron Vd de 0.174 L/kg, $T_{1/2}$ de 2 h 43 min y depuración de 1.6 ml/L/kilogramo.

Fig. 13-2. Fórmula estructural de la tetraciclina.

Indicaciones y dosis

La utilidad clínica de la tetraciclina depende de su concentración en los tejidos afectados. En el tratamiento de la conjuntivitis se utiliza una pomada oftálmica de tetraciclina al 0.1%, aunque también se puede tratar con una solución acuosa amortiguada de tetraciclina a concentración de 5 mg/ml.

Cerdos: es útil en la prevención y el control de la neumonía producida por *Pasteurella multocida* en dosis de 200-300 ppm. La dosis por vía IM de preparados especiales para minimizar la irritación tisular es de 10-20 mg/kg/12-24 horas.

Perros: es útil en el tratamiento contra *Rickettsia rickettsi* (fiebre exantemática o manchada de las montañas Rocosas) y erliquiosis en dosis de 15 mg/kg/12 h. Es eficaz en el tratamiento contra *Brucella canis* e infecciones del aparato urinario producidas por *Pseudomonas aeruginosa* en dosis de 10 mg/kg/8 h, por vías IM o intravenosa.

Gatos: la dosis es de 10 mg/kg por las vías IM o intravenosa.

Bovinos: la dosis es de 10 mg/kg cada 12 h por las vías IV lenta o intramuscular.

Caballos: la dosis es de 10 mg/kg/12 h por vía IV lenta.

Efectos adversos

La tetraciclina se administra a veces por vía IV; por las vías IM o SC es muy irritante y puede causar edema e inflamación en el lugar de la inyección. Ha provocado choque anafiláctico en algunos perros. Cuando se administra por vía IV en bovinos puede provocar colapso vascular, que se previene administrando previamente borogluconato de calcio.

Interacciones

La combinación de tetraciclina con niacinamida es de utilidad para el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias de la piel. Junto con metoxiflurano produce nefrotoxicosis y posteriormente insuficiencia renal grave en perros.

Clortetraciclina (aureomicina)

La clortetraciclina fue la primera tetraciclina descubierta e introducida a la práctica clínica hacia 1948. Su nombre químico es [4S-(4.α.,4a.α.,5a.α.,6.β.,12a.α.)]-7-cloro-4-dimetilamino-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahidro-3,6,10,12,12a-pentahidroxi-6-metil-11-dioxo-2-naftacenocarboxamida (fig. 13-3). Tiene peso molecular de 478.89 Da y su fórmula condensada es $C_{22}H_{23}ClN_2O_8$. La clortetraciclina o aureomicina es producida por *Streptomyces aureofaciens*. En solución acuosa, la clortetraciclina pierde la mayor parte de su actividad en 24 h. A pH variable, la dimetilclortetraciclina es estable.

Farmacodinámica

Además del mecanismo de acción común para todas las tetraciclinas, se menciona que la clortetraciclina, en dosis útiles para bloquear la proliferación bacteriana, reduce la conversión de glutamato a proteína celular, y en dosis más altas evita su acumulación. Parece ser que impide la adhesión de algunas enterobacterias al epitelio GI, previniendo así algunas enfermedades, incluso producidas por bacterias resistentes.

Fig.13-3. Fórmula estructural de la clortetraciclina.

Farmacocinética

Al administrar clortetraciclina por vía IM se produce irritación extrema, por lo que se absorbe mal e irregularmente, y dado que se absorbe en menor proporción en el tubo GI en comparación con otras tetraciclinas, se han diseñado algunas presentaciones encaminadas a mejorar los valores sanguíneos de este fármaco. En particular, se ha utilizado ácido cítrico + clortetraciclina en proporción 5:1 con objeto de promover su absorción, ya que el ácido cítrico y otros ácidos se unen a los cationes divalentes, evitando la quelación de las tetraciclinas. Este efecto se puede observar con otras tetraciclinas, pero es de especial utilidad en la clortetraciclina. Otra forma de mejorar su acción es modificando su farmacocinética con la aplicación conjunta con ácido tereftálico, que disminuye la eliminación renal de la clortetraciclina y de este modo prolonga su vida media. Se recomiendan 1.5-2 kg de ácido tereftálico/ton de alimento para lograr este efecto. Es importante señalar, de cualquier manera, que el incremento de las cifras de clortetraciclina con acidificación o con el uso de ácido tereftálico no supera los valores obtenidos con la simple maniobra de utilizar dosis mayores de clortetraciclina, y es discutible entonces el valor de estos procedimientos en términos terapéuticos si la dosis de clortetraciclina no es la correcta. Existen preparados de clortetraciclina de mejor calidad que otros para añadir al alimento, tanto por las características bien estudiadas de la premezcla, como por su control de calidad y al parecer porque algunos preparados del principio activo son menos reactivos a la quelación, por bloqueo parcial de los sitios reactivos.

En cerdos se ha administrado clortetraciclina en dosis de 33 mg/kg por VO, o bien 11 mg/kg por vía IV y se han obtenido los siguientes valores farmacocinéticos: volumen de distribución área (Vd_{AUC}) = 0.96-1.3 L/kg y depuración total (Cl_t) = 0.307, con biodisponibilidad oral de 20%, con dosis de 100, 400 y 1 000 ppm.

Indicaciones y dosis

La utilidad clínica de la clortetraciclina dependerá de su capacidad de llegar a los tejidos afectados. En el cuadro 13-6 se presentan algunas dosis utilizadas en padecimientos específicos.

Efectos adversos

La clortetraciclina es excesivamente irritante por vía IM. No se han diseñado preparados para aplicación parenteral.

Cuadro 13-6. Dosis de la clortetraciclina en premezcla, dependiendo del padecimiento por tratar

Especie	Indicaciones y dosis
Becerros	• Para mejorar eficiencia alimenticia y ganancia de peso en: – animales hasta 150 kg: 0.22 mg/kg/día – animales de >150 kg: 25 a 70 mg/kg/día • Enteritis o neumonía: 22 mg/kg/día
Bovinos	• Anaplasmosis: – animales de <350 kg: 350 g/animal/día – animales de >350 kg: 1.1mg/kg/día • Tratamiento de enteritis o neumonías bacterianas: 22 mg/kg/día • Control de neumonías bacterianas: 350 g/animal/día • Para incrementar eficiencia alimenticia: 70 mg/animal/día • Tratamiento de pododermatitis: 0.22 mg/kg/día
Pollos	• Enfermedad crónica respiratoria: 200-400 ppm • Infecciones por *E. coli:* 500 ppm • Para mejorar la ganancia de peso: 10-50 ppm • Sinovitis y enteritis: 100-200 ppm
Psitásidos	• Psitacosis: 10 mg/g de alimento/45 días
Patos	• Cólera aviar: 200-400 ppm
Cerdos	• Enteritis y neumonías por *Pasteurella multocida:* 50-100 ppm • Mejorar ganancia de peso: 100-400 ppm • Disminuir abortos por *Leptospira sp.:* 10-50 ppb
Ovinos	• Prevención aborto vibriónico: 80 mg/animal/día durante la gestación • Mejorar ganancia de peso: 20-50 ppm • Enterotoxemias: 20 ppm
Pavos	• Enteritis bacteriana: 55 mg/kg/día • Hexamintiasis y paratifoidea: 400 ppm • Sinovitis y sinusitis: 200 ppm • Promotor de crecimiento, más producción de huevo: 100-200 ppm • Incremento de la ganancia de peso: 10-20 ppm

En cerdos jóvenes, la dosificación diaria de clortetraciclina por VO causa un decremento de los valores séricos de anticuerpos, aunque vale la pena señalar que los beneficios para la producción son mayores que los derivados de este último efecto. Además, con dosis de 15 mg/kg se suprime la respuesta inmunitaria contra la erisipela. Debido a este efecto, no se recomienda el tratamiento con tetraciclinas por lo menos dos días antes y 10 días después de la vacunación contra esa enfermedad.

Interacciones

Para ampliar su espectro se ha combinado con penicilina G (*feed-grade*), sulfas en premezcla (lo que no parece tener lógica farmacológica y que, sin embargo, sigue siendo muy popular). Se le combina también con tiamulina o tilosina, amprolio, buquinolato, robenidina, monensina y decoquinato.

Tiempo de retiro

La premezcla de clortetraciclina no se debe utilizar en gallinas productoras de huevo, pues el tiempo de retiro hace muy costosa la operación.

No se debe consumir la miel de abejas que recibieron tratamiento con clortetraciclina y cuyo tiempo de retiro no se respetó.

El tiempo de retiro en bovinos de engorda es de dos días si se suministraron hasta 350 mg/día. En pollos es de un día cuando se administraron 500 ppm (máximo cinco días). Para becerros es de cero días con dosis hasta de 70 mg/día. Para cerdos es de cero días con dosis hasta de 400 ppm/14 días. En ovinos es de cero días con dosis hasta de 80 mg/animal.

Oxitetraciclina (terramicina)

La oxitetraciclina, también denominada terramicina, se obtiene a partir de *Streptomyces rimosus.* Es una de las

Fig.13-4. Fórmula estructural de la oxitetraciclina.

tetraciclinas más utilizadas en la terapéutica veterinaria. Su nombre químico es [4S-(4α,4a,α,5α,5a,α,6β,12a,α)]-4-(dimetilamino)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahidro-3,5,6,10,12,12a-hexahidroxi-6-metil-1,11-dioxo-2-naftacenocarboxamida (fig. 13-4). Su peso molecular es de 460.44 Da y su fórmula condensada es $C_{22}H_{24}N_2O_9$. Existen las formas de sal dihidratada, clorhidrato y sal disódica dihidratada. Se encuentra en dos presentaciones:

- *De larga acción:* con la que se obtienen valores sanguíneos terapéuticos durante 120 h cuando está al 20 por ciento.
- *De acción intermedia:* que produce valores terapéuticos por alrededor de 78 h en dilución al 10 por ciento.

En solución acuosa neta, la oxitetraciclina pierde la mayor parte de su actividad en tres o cuatro días.

Farmacodinámica

Se ha observado que con la administración de oxitetraciclina se mejora la conversión alimenticia y la ganancia diaria de peso, para lo cual se han propuesto varias explicaciones:

- Ajusta de manera favorable la flora intestinal, lo que permite un mayor aprovechamiento de la síntesis de vitaminas, ya que suprime la presencia de microorganismos que normalmente destruyen las vitaminas y algunos otros nutrimentos.
- Destruye microorganismos que producen afecciones subclínicas y que mantienen a los animales en constante estado de estrés.
- Adelgaza las paredes intestinales, con lo que se aumenta la permeabilidad y facilita la absorción y el aprovechamiento de los alimentos.
- Permite un mayor ahorro en la utilización del nitrógeno a través del aumento en la retención de productos con N asimilable y reduce la excreción de ese elemento, de manera que aumenta la biosíntesis en tejidos nitrogenados.
- Estimula el consumo de agua, lo cual permite mayores dispersión y absorción de los principios nutritivos.

Farmacocinética

La oxitetraciclina tiene mayor biodisponibilidad que la clortetraciclina, pero menor que la doxicilina y la minocilina. En el cuadro 13-7 se comparan oxitetraciclina y clortetraciclina.

Es importante señalar que existen diferentes vehículos y formulaciones de las oxitetraciclinas en el mercado. Esto da lugar a comportamientos farmacocinéticos distintos que varían de modo considerable, y por ello el médico veterinario debe reconocer estas diferencias en las bioequivalencias, y exigir además que las compañías farmacéuticas indiquen con precisión el comportamiento en particular de cada formulación.

Después de absorberse, las oxitetraciclinas llegan a sangre y tejidos, cualquiera que sea su forma de preparación o vía de administración, por lo que la eficacia clínica de sus diferentes formas (base anfótera, sal sódica, clorhidrato) es aproximadamente la misma.

Por vía IM, la oxitetraciclina se absorbe bastante bien y se detecta en plasma a los 15 min, para alcanzar su $Cp_{máx}$ en 1 h. Mantiene cifras terapéuticas durante 6-12 h, aproximadamente. Cuando se aplica la oxitetraciclina por vía IV lenta en vacas, se han logrado concentraciones tisulares más homogéneas y altas en el tracto

Cuadro 13-7. Diferencias esenciales entre oxitetraciclina y clortetraciclina

Diferencias esenciales	Oxitetraciclina	Clortetraciclina
Estabilidad a pH 6-8	Mayor	Baja
Solubilidad a pH 6-8	Alta	Media
Absorción	Aprox. 50-70%	Aprox. 20-30%
Concentración plasmática	Mayor	Menor
Vida media de la fase ß	9-9.5	5-7 h
Unión a proteínas plasmáticas	30%	50-80%
Vd_{AUC} de la fracción libre	Ligeramente superior	Ligeramente inferior
Espectro *in vitro*	Igual	Igual

urogenital que cuando se aplica diluida en lavados uterinos. Cuando se administra a razón de 10 mg/kg/vía IV en caballos, se alcanzan concentraciones plasmáticas elevadas a los 30 min después de la inyección; llega al tejido pulmonar y renal.

Indicaciones y dosis

La utilidad clínica de la oxitetraciclina depende de su concentración en el tejido afectado. Para infecciones uterinas se puede administrar por vía IV lenta en dosis de 11 mg/kg/2 veces al día, con lo que se logran concentraciones mayores a 5 mg/g de tejido, superiores con mucho a las CMI de la mayoría de las bacterias habitualmente sensibles a este antibiótico (cuadro 13-8).

Vacas: la distribución de la oxitetraciclina en glándula mamaria en el tratamiento de la mastitis coliforme obliga a su administración por vía IV en dosis de 11-20 mg/kg. De esta manera se pueden lograr concentraciones en la glándula de 2.5 µg/ml, la cual es la CMI para *E. coli*. Para vacas con mastitis por *E. coli* se administra una dosis de 20 mg/kg de oxitetraciclina por vía IV, y para el tratamiento de la endometritis infecciosa se recomienda una dosis de 11 mg/kg/12 h por vía parenteral (de preferencia IV).

Bovinos: en dosis similares a las recién mencionadas, es útil contra actinomicosis, actinobacilosis y queratoconjuntivitis. En dosis más altas se le ha usado como segunda opción contra la leptospirosis en vacas (la primera es la estreptomicina). Se ha utilizado en el tratamiento de dermatófitos y anaplasmosis con dosis de 20 mg/kg; los animales quedan como portadores sanos.

Becerros: la oxitetraciclina de larga duración es de utilidad en el tratamiento de la queratoconjuntivitis seca producida por *Moraxella bovis*.

Perros: puede ser útil en el tratamiento de leptospirosis y erliquiosis.

Caballos: se ha utilizado para el tratamiento de la erliquiosis.

Cerdos: puede ser útil en el tratamiento de la leptospirosis porcina. A razón de 800 ppm en el alimento, es útil en la prevención y el control de la neumonía producida por *Pasteurella multocida*, y se considera que tiene un efecto superior a la clortetraciclina. En este caso, es importante considerar que los valores de oxitetraciclina en las vías respiratorias son directamente dependientes de la dosis; p. ej., un cerdo al principio consumirá hasta 5% de su peso, por lo que las dosis en alimento deben ajustarse a dicho valor. En estas condiciones, un cerdo de 10 kg que consuma 0.5 kg de alimento tendrá que recibir una medicación de 400 ppm (400 mg/kg) para recibir una dosis de 20 mg/kg de oxitetraciclina. Una cerda gestante de 200 kg consumirá en ocasiones sólo 2 kg (1% de su peso); si se dosifica a 400 ppm, recibirá una dosis de tan sólo 4 mg/kg. Es evidente que en estos casos la dosis debe al menos duplicarse, para obtener una respuesta terapéutica relevante.

Cuadro 13-8. Dosis de la oxitetraciclina en premezcla, dependiendo del padecimiento por tratar

Especie	Indicaciones y dosis
Abejas	Enfermedades de las crías: 200 mg/colonia/4-5 días durante primavera y/u otoño. El polvo se esparce en el exterior de los bastidores o mezclado con jarabe. La miel de colonias infectadas no se debe utilizar.
Becerros	Enteritis bacteriana: 22 mg/kg/día. Prevención y tratamiento de neumonías bacterianas agudas: 500 mg a 2 g/animal/día (3-5 días antes y después del embarque). Como promotor de crecimiento en becerros con peso <115 kg: 0.11-0.22 mg/kg. Más pesados: 25 mg/animal/día.
Bovinos	Enteritis y neumonías bacterianas: 22 mg/kg/día/7-14 días. Prevención y tratamiento de neumonías bacterianas agudas: 500 mg a 2 g/animal/día (3-5 días antes y después del embarque). Como promotor de crecimiento y para reducción de abscesos hepáticos en ganado con peso ± 180 kg: 75 mg/kg/día. Timpanismo: 75 mg/animal/día.
Pollos	Enfermedad crónica respiratoria y reducción de la mortalidad por aerosaculitis: 500 ppm. Control de la enfermedad crónica respiratoria: 100-400 ppm. Cólera aviar o sinovitis: 100-200 ppm. Como promotor del crecimiento: 10-50 g/ton de alimento.
Cerdos	Enteritis bacterianas y contra leptospirosis (disminución de abortos): 22 mg/kg/día. Como promotor del crecimiento: 10-50 g/ton de alimento. Para rinitis atrófica: 50 ppm.
Pavos	Enteritis bacteriana (cresta azul): 55 mg/kg/día. Hexamitiasis y sinusitis: 100 ppm. Sinovitis: 200 ppm. Como promotor del crecimiento: 10-50 ppm.
Ovinos	Enteritis bacteriana: 100 ppm. Enterotoxemia: 20 ppm.

Pollos: se puede aplicar con micronizadores de oxitetraciclina en aerosol a razón de 1 g/m^3 de aire, y obviamente se le ha utilizado en el alimento a razón de 200-800 ppm y aún más. En algunos casos la sal clorhidrato se administra en dosis de 125, 250 o 500 mg/L de agua para el control de la histomoniasis.

Pavos: la oxitetraciclina tiene las mismas indicaciones, pero se utiliza a razón de 1 000 ppm en el alimento y 5 ppm en el agua. En esta especie se ha observado que la absorción de la oxitetraciclina disminuye hasta en 80% con dietas ricas en calcio. En caso de dieta restringida, es preferible proporcionar la sal clorhidrato de oxitetraciclina en el agua. En pavos grandes se aplica oxitetraciclina por vía IM, con lo que se obtendrán valores plasmáticos altos (5.4 μg/ml), pero el retiro de rastro no debe ser inferior a un mes.

En algunos países se ha utilizado la aplicación intraarterial de la oxitetraciclina por el método siguiente: se utiliza una aguja hipodérmica del número 18 de un largo aproximado de 15 a 20 cm por vía paravertebral a nivel lumbar. Cuando se ha localizado la aorta se retira el émbolo y se sustituye por una cánula en dirección caudal. Con este procedimiento se obtienen concentraciones notablemente altas en la parte posterior del animal. No obstante, su valor clínico aún no ha sido determinado.

Efectos adversos

Con dosis de 130 mg/kg por vía IV en perros se puede inducir nefrotoxicosis aguda, a menudo irreversible. También se ha informado de choque anafiláctico por la aplicación IV de preparaciones de oxitetraciclina en vacas, así como hipotensión y alteraciones del ritmo cardiaco.

Se sabe que la administración de tetraciclinas por vía IM produce irritación, y en la experiencia de los autores son muchos los casos en que la inyección IM de oxitetraciclina de larga acción ha producido abscesos estériles, que a menudo afectan el nervio (usualmente el poplíteo), lo cual genera cojeras y parálisis flácida permanentes. Es entonces necesario puntualizar que no deben usarse estas preparaciones de oxitetraciclina en pequeñas especies, a riesgo de inutilizar un miembro.

Interacciones

La combinación de oxitetraciclina con tiamulina (100-300 ppm en el alimento) tiene efecto aditivo para combatir las enfermedades respiratorias bacterianas del cerdo. También se le ha usado en la colibacilosis porcina y de los becerros.

Aunque no se recomienda tratar la brucelosis, la mezcla de oxitetraciclina + estreptomicina es la mejor opción, y también se usa en seres humanos. La mezcla de oxitetraciclina + estreptomicina es sinérgica contra infecciones producidas por *Brucella sp.* Las tetraciclinas no son del todo compatibles con quinolonas de primera y segunda generaciones, pero quizá no afecten a las fluoroquinolonas de tercera generación.

La oxitetraciclina es químicamente incompatible con amikacina y otros aminoglucósidos, ampicilina sódica, glucocorticoides, penicilina G, etc., y por lo tanto no debe combinarse.

Por lo común, para inyección por vía IM profunda se emplea un preparado especial de clorhidrato de oxitetraciclina con 5% de cloruro de magnesio y 1% de clorhidrato de procaína, para amortiguar el dolor. También se encuentra en combinación con piroxicam para disminuir el dolor de la administración intramuscular.

Tiempo de retiro

El retiro de la ordeña debe ser por lo menos de dos días, y el retiro del rastro, hasta por 21 días.

En cuanto a las oxitetraciclinas de larga acción, es necesario establecer la persistencia en leche para cada preparado, debido a que no son bioequivalentes. Es posible que de tres a seis días sea el intervalo de retiro de la ordeña, dependiendo de la técnica analítica para cuantificar los residuos (de manera bacteriológica, mediante cromatografía líquida de alta resolución o HPLC, etc.). En pavos tratados con oxitetraciclina, hay residuos en yema hasta por nueve días.

Cuando la oxitetraciclina se administra por vía IM se pueden obtener valores plasmáticos altos (5.4 μg/ml), pero el retiro de rastro no debe ser inferior a un mes.

Cuando la oxitetraciclina está en premezcla, si se administran en pollos 400 ppm el tiempo de retiro es de cero días, y si se dan 500 ppm, ese tiempo es de un día. En pavos, con 200 ppm el tiempo de retiro es cero. En bovinos, si se administran 200 ppm, ese tiempo para carne es de cinco días, y para colmenas que fueron tratadas con oxitetraciclina, el tiempo de retiro para miel es de 42 días. No está permitido utilizarla para tratar a gallinas productoras de huevo ni en becerros.

Minociclina

Al igual que la doxiciclina, la minociclina es una tetraciclina sintética la cual ha sido modificada para potenciar su actividad antimicrobiana. Su nombre químico es [4S-(4α,4a,α,5a,α,12a,α)]-4,7-bis(dimetilamino)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahidro-3,10,12,12a-tetrahidroxi-1,11-dioxo-2-naftacenocarboxamida (fig. 13-5). Tiene peso molecular de 457.48 Da y su fórmula condensada es $C_{23}H_{27}N_3O_7$.

Fig.13-5. Fórmula estructural de la minociclina.

Espectro

La principal ventaja de la minociclina consiste en su elevada penetración intracelular, lo que aumenta su actividad farmacológica. La minociclina ha mostrado actividad contra cepas resistentes de bacterias gramnegativas, y su uso racional podría rescatar a un grupo de antibióticos que han caído en desuso por la generación de resistencias. Es activa contra cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes a otros antimicrobianos. Se ha demostrado que la minociclina es una de las tetraciclinas más activas contra bacterias anaerobias y varias gramnegativas facultativas. Es activa contra *Salmonella sp.*, *Campylobacter sp.*, *Shigella sp.* y otras enterobacterias.

Se ha calculado que es cuatro a 64 veces más potente que las otras tetraciclinas contra *Nocardia sp.* y quizá contra *Staphylococcus aureus.* La minociclina destaca por su eficacia para atacar patógenos de vías respiratorias en porcinos, seguida de la doxiciclina y la oxitetraciclina.

Farmacocinética

El hecho de que su estructura sea diferente de la propia de otras tetraciclinas no la exenta de que su absorción disminuya en presencia de alimento, leche y antiácidos.

La minociclina tiene más capacidad que otras tetraciclinas de penetrar barreras celulares poco accesibles, y alcanza altas concentraciones en lágrimas y líquido prostático. Su estructura química permite que se absorba mejor en el tubo GI, que se incremente su vida media y que la penetración en la mayoría de los tejidos sea alta. La minociclina posee mayor liposolubilidad en comparación con otras tetraciclinas; su penetración y eficacia son mayores en pH ácido. Tiene más afinidad por las proteínas plasmáticas, y se informa que en ovinos puede llegar hasta el 80% de unión a esas proteínas. La minociclina se ha estudiado poco en veterinaria; no obstante se sabe que en ovejas tiene Vd alto (1.6-2.5 L/kg), con vida media de aproximadamente 4 h; aun así no se le han dado usos clínicos. La principal vía de eliminación es por las heces.

Efectos adversos

Los autores han encontrado que en gatos, al igual que en algunos seres humanos, la minociclina induce alteraciones vestibulares y, por tanto, trastornos del equilibrio, generalmente transitorios, con manifestaciones de vómito, inapetencia, postración y ataxia. Una excepción es el perro, en el que estos efectos no se han observado, aún después de dosificarla durante un mes.

Tiempo de retiro

La vida media prolongada de la minociclina obliga a tiempos de retiro cercanos al mes.

Doxiciclina

La doxiciclina es una tetraciclina sintética obtenida a partir de la modificación química de la oxitetraciclina o de la metaciclina. Su nombre químico es [4S-(4α,4a,α,5 α,5a,α,6α,12a,α)]-4-(dimetilamino)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahidro-3,5,10,12,12a-pentahidroxi-6-metil-1,11-dioxo-2-naftacenocarboxamida monohidrato (fig. 13-6). Tiene peso molecular de 462.46 Da y su fórmula condensada es $C_{22}H_{24}N_2O_8H_2O$.

Espectro

Se ha demostrado que la doxiciclina es una de las tetraciclinas más activas contra bacterias anaerobias y varias facultativas gramnegativas, y que es cuatro a 64 veces más potente contra *Nocardia sp.* y quizá contra *Staphylococcus aureus* en comparación con otros antibióticos. La doxiciclina es activa contra *Salmonella sp.*, *Campylobacter sp.*, *Shigella sp.* y otras enterobacterias. Tiene actividad contra microorganismos patógenos de vías respiratorias en porcinos, pero en este caso destaca la minociclina por su eficacia.

Fig.13-6. Fórmula estructural de la doxiciclina.

Farmacocinética

La principal diferencia de la doxiciclina y la minociclina con la oxitetraciclina radica en su elevada liposolubilidad (5-10 veces mayor), lo cual permite que su solubilidad y penetrabilidad intracelular sean superiores. Ambas logran volúmenes de distribución elevados y tienen notable actividad antimicrobiana. Presentan más afinidad por las proteínas plasmáticas.

La doxiciclina se distribuye de modo eficaz en el tubo GI, logrando valores terapéuticos contra bacterias patógenas a este nivel. La distribución de la doxiciclina en el aparato genital es especialmente buena, así como en humor acuoso, próstata y aparato respiratorio. Este comportamiento se debe a su alta liposolubilidad. Su unión a proteínas plasmáticas en la mayoría de las especies es superior al 90%, lo que permite vidas medias prolongadas y muy superiores a las de otras tetraciclinas. La doxiciclina no se elimina por vía renal; este proceso se realiza por el tubo digestivo.

Al parecer, la doxiciclina actúa en la mucosa y al llegar a la luz intestinal pierde su eficacia, quizá por la formación de complejos con proteínas y secreciones intestinales. El mecanismo de eliminación para la doxiciclina difiere del de otras tetraciclinas en que aquélla ingresa al intestino a través de la excreción biliar, para eliminarse posteriormente en las heces en forma de metabolito inactivo, por lo que su efecto sobre la microflora es mínimo. La vía renal no es la principal vía de eliminación.

Indicaciones y dosis

No altera la flora bacteriana tanto como las tetraciclinas de corta duración. Se dice que la doxiciclina es más eficaz que la tetraciclina para tratar la erliquiosis canina, ya que penetra adecuadamente en las células. Como no se elimina por vía renal, se puede recomendar en pacientes con deficiencia renal.

Cerdos: la doxicilina es útil en la prevención y el control de la neumonía causada por *Pasteurella multocida* con una dosis de 100-200 ppm en el alimento.

Bovinos: la dosis de doxiciclina es de 5-10 mg/kg por vía intramuscular.

Perros y gatos: se recomienda una dosis de 5 mg/kg por VO, seguida de 2.5 mg/kg/12 h y posteriormente cada 24 h. Es importante señalar que irrita al estómago, por lo que se debe administrar con el alimento.

Pollos: el hidrato de doxiciclina se ha usado a razón de 50-200 ppm, pero su eficacia máxima se presenta a dosis más altas.

Efectos adversos

La doxiciclina se distribuye de modo eficaz en el tubo GI, logrando valores terapéuticos contra bacterias patógenas a este nivel. A pesar de este comportamiento, su efecto contra la flora normal es menos drástico que el observado con la oxitetraciclina y la clortetraciclina, aunque en realidad el desequilibrio de la flora sólo tiene importancia práctica en caballos, en los que puede inducir diarrea secundaria, a veces de difícil resolución. La doxiciclina administrada por vía IV a caballos puede provocar incluso la muerte, en particular cuando se utiliza como vehículo etanolamina-etilenglicol éter dietílico-agua en proporciones de 5:25:70.

Interacciones

Es sinérgica con rifampicina y estreptomicina, y resulta útil en el tratamiento de la brucelosis. Experimentalmente se ha combinado con pirimetamina, y es eficaz en el tratamiento de la toxoplasmosis en ratones. Asi mismo, se le ha utilizado con clindamicina para el control de la enfermedad crónica complicada de las aves.

Tiempo de retiro

En pavos tratados con doxiciclina hay residuos en yema hasta por 24 días. La vida media prolongada de la doxiciclina obliga a tiempos de retiro cercanos al mes.

14 Fenicoles

Este capítulo comprende:

Introducción

Cloranfenicol, florfenicol y tianfenicol son antibacterianos de amplio espectro que están estrechamente relacionados entre sí y poseen estructura química muy similar. En la figura 14-1 se señalan los puntos en que tianfenicol y el florfenicol difieren de la molécula del cloranfenicol.

Cloranfenicol

El cloranfenicol fue descubierto en 1947 por Ehrlich y colaboradores. Primero se produjo la clormicetina, un antibiótico muy activo, y ya en 1949 se dio a conocer la estructura química y la síntesis del cloranfenicol. Se obtuvo a partir del filtrado de cultivos de *Streptomyces venezuelae* por extracción con acetato de etilo, y actualmente se obtiene de manera sintética.

A la fecha, su uso en animales de abasto se encuentra prohibido en medicina veterinaria en muchos países, incluido México, debido a la toxicidad de sus residuos. Una ppm es suficiente para inducir anemia aplásica reactiva en individuos susceptibles y, con ello, a menudo un problema que resulta letal. De hecho, existen informes de reacciones letales de anemia aplásica posterior al uso de colirios. El médico veterinario debe estar alerta, y podría detectar de manera empírica la existencia de cloranfenicol base contenido en cualquier bolsa, cubeta o cuñete, ya que se trata de un polvo fino, que se dispersa finamente en el ambiente y que al depositarse en los labios genera un sabor en extremo amargo. En tales circunstancias se debe denunciar que es posible que indebidamente se esté manejando cloranfenicol. A pesar de su restricción en el ámbito veterinario, sigue aumentando la tasa de resistencias de *Salmonella sp.*

El cloranfenicol es un derivado del ácido dicloracético constituido por un grupo nitroaromático en su molécula, y es el único producto químico de origen natural que contiene este grupo. Su nombre químico es D-(-)-treo-2-dicloracetamido-1-*p*-nitrofenil-1,3-propanodiol. Es un polvo blanco (aunque a veces presenta color grisáceo o amarillento), cristalino y de textura fina. Tiene sabor amargo y es poco soluble en agua (1:400), pero sí es soluble en la mayor parte de los disolventes orgánicos, y es muy termostable. A continuación se mencionan algunas de sus características más importantes, en función de que aún se le puede usar en equinos, perros y gatos, así como en aves de ornato:

Fig. 14-1. Fórmulas estructurales de los fenicoles.

1. Es más estable que las tetraciclinas. En polvo permanece estable al entrar en contacto con el aire, pero aun así se recomienda guardarlo en recipientes herméticamente cerrados, para evitar exposiciones innecesarias.
2. El polvo y las soluciones son termoestables y resisten cuando menos a 5 h de ebullición, siempre y cuando el pH se mantenga entre 2 y 9, pero en medios con pH fuertemente alcalino se descomponen con rapidez.
3. Está contraindicado el uso conjunto con agentes oxidantes y reductores, ya que pueden oxidar el grupo hidroxilo y reducir el grupo nitro, modificando sustancialmente su potencia antibacteriana.
4. La adición de enzimas puede hidrolizar fácilmente la cadena lateral del dicloracetilo; sin embargo, no se han descrito enzimas específicas.

Farmacodinámica

La actividad antibacteriana la proporciona el grupo D-treopropanediol, y el grupo aromático posiblemente represente la porción tóxica de la molécula, ya que sólo tiene un débil efecto antibacteriano. Su mecanismo de acción se basa en los siguientes pasos:

1. El fármaco penetra en las células bacterianas por difusión simple o facilitada.
2. Se une de manera irreversible a la subunidad ribosómica de 50S (también sitio de acción de los macrólidos).
3. Inhibe la síntesis de proteínas bacterianas a nivel ribosómico (y en menor grado las eucarióticas); es decir, bloquea la incorporación de aminoácidos a las cadenas peptídicas de las proteínas en proceso de formación.

Espectro

El cloranfenicol es activo contra una gran variedad de bacterias grampositivas y gramnegativas (cuadro 14-1); generalmente es bacteriostático y una buena cantidad de bacterias anaerobias son inhibidas por una concentración fácilmente alcanzada en el organismo con dosis habituales (5 μg/ml).

Resistencia

El cloranfenicol es un antibiótico de amplio espectro, cuyo empleo en medicina veterinaria debe ser cuidadoso, ya que muchas bacterias patógenas han desarrollado resistencia, con excepción de las rickettsias. La resistencia de las bacterias gramnegativas se debe a la presencia de la enzima acetiltransferasa (factor de resistencia) adquirida por conjugación (plásmido). Este factor inactiva el cloranfenicol utilizando acetilcoenzima A como donador del grupo acetilo y formando compuestos acetilados de cloranfenicol, que no se unen a los ribosomas bacterianos.

La resistencia al cloranfenicol es común en *Salmonella sp.* Se ha informado que *S. typhimurium phago* tipo DT 204 es un microorganismo virulento causante de muertes en becerros y ya ha mostrado ser resistente, tanto al cloranfenicol como a sulfonamidas, estreptomicina y tetraciclinas. Se postula que la resistencia está relacionada con la administración de antibióticos sin prescripción médica en el alimento y es mediada por la presencia de plásmidos de resistencia. Sin embargo, es posible que el uso excesivo en medicina humana haya contribuido de manera definitiva al patrón de aumento de resistencias que se observa mundialmente.

En cuanto al problema de la resistencia cruzada entre bacterias de prevalencia en veterinaria, con respecto a las comunes del ser humano se mencionan dos posturas:

Cuadro 14-1. Susceptibilidad bacteriana al cloranfenicol

Susceptibles	Con susceptibilidad intermedia	Resistentes
Aerobios grampositivos *Actinomyces sp., Bacillus anthracis, Corynebacterium sp., Erysipelotrix rhusiopathiae, Listeria monocytogenes, Staphylococcus sp., Streptococcus sp.*	*Rhodococcus equi*	*Mycobacterium sp., Nocardia sp.*
Aerobios grampositivos *Actinobacillus sp. Bordetella bronchiseptica, Brucella canis*		
Enterobacterias		
La mayoría de los anaerobios		

a) Se considera la existencia de factores de resistencia transferidos al ser humano, sobre todo en el caso de *Salmonella sp.*, *E. coli* y *Shigella sp.*
b) Existe la idea de que la transferencia es poco probable. Es más importante el hecho de que la reglamentación para el uso adecuado del cloranfenicol debería empezar por el ser humano mismo. Es común encontrarlo disponible para automedicación en países con deficiente reglamentación para su venta, como ocurre en naciones en vías de desarrollo.

Farmacocinética

El cloranfenicol es un compuesto muy liposoluble que se absorbe bien después de su administración por vías IM, SC y oral (cuadro 14-2). Se distribuye en la mayoría de los tejidos y líquidos corporales, generando las concentraciones más altas en hígado y riñón. Atraviesa también la barrera hematoencefálica y penetra al cerebro y líquido cefalorraquídeo, y llega a bilis, orina y humor acuoso. También es capaz de atravesar la placenta, y en el feto se alcanzan concentraciones similares a las del suero materno. Tiende a acumularse en los tejidos en concentraciones más altas y por tiempo más largo que en el suero. Este factor resulta benéfico para el tratamiento de algunas infecciones, pues aunque las concentraciones del fármaco pueden disminuir en el plasma, los valores eficaces en tejidos se mantienen altos y cubren largos intervalos entre los tratamientos, p. ej., el de la pioderma canina. Después de una administración sistémica a menudo penetra en los líquidos oculares, y enseguida de su aplicación tópica se difunde a través de la córnea hasta capas profundas como el humor vítreo.

La absorción oral del cloranfenicol supera el 90% en la mayoría de las especies, excepto en los becerros neonatos, en los que se presentan las siguientes inconvenientes:

- Su absorción es escasa debido a que es destruido por la microflora ruminal en formación.
- Hay baja biodisponibilidad en comparación con lo antes mencionado.
- Tiene eficacia reducida en casos de salmonelosis.
- Son capaces de metabolizarlo hasta las nueve semanas de edad.

Cuando se administra en forma de infusión intrauterina se absorbe y tiene vida media plasmática de 80 min. A partir de la glándula mamaria, el cloranfenicol se absorbe bien debido a que su molécula es lipofílica, con poca afinidad por las proteínas de este tejido y por la leche. La absorción se completa 9-24 h después de la administración intramamaria (en glándulas con mastitis, las concentraciones del fármaco son semejantes a las séricas).

Cuando el cloranfenicol alcanza concentraciones terapéuticas en sangre (≥ 5-10 μg/ml), aproximadamente 60% del antibiótico se une a proteínas plasmáticas (algo

Cuadro 14-2. Concentración del cloranfenicol en diferentes líquidos y tejidos según la vía de administración

Muestra	Concentración	Dosis/vía	Tiempo transcurrido hasta el muestreo
Orina	280 μg/ml	20 mg/kg IV	2 h
Bilis	28 μg/ml		
Cerebro, plasma, músculo esquelético y corazón	7.9-9.9 μg/ml		
Líquido cefalorraquídeo y riñón	4.5-4.8 μg/mg		
Bazo, grasa, hígado y pulmón	1.9-3.0 μg/g		
Hígado	7.70-0.43 mg/g	20 mg/kg IM	4 h
Riñón	6.93-0.76 mg/g		
Bazo	3.00-0.11 mg/g		
Corazón	2.97-0.26 mg		
Músculo esquelético	2.35 mg/g		
Cerebro	1.13-0.43 mg/g		
Bilis	13.73-1.88 mg/ml		

La variación máxima ocurre en el hígado, donde la relación entre concentración hígado-plasma es casi de 0.25.
La concentración de cloranfenicol en el líquido capsular es generalmente similar a los valores séricos del fármaco libre.

Cuadro 14-3. Vida media del cloranfenicol en algunas especies			
Especie	**Vida media (h)**	**Especie**	**Vida media (h)**
Gato	5.1	Caprino	2
Perro	4.2	Venado	1.5
Bovino	2	Cerdo	1.3
Ovino	2	Caballo	0.9-0.98

similar a lo que ocurre en el ser humano). El cloranfenicol se metaboliza principalmente por reducción del grupo nitro y por conjugación glucurónida. El gato no lo metaboliza adecuadamente, debido a que es deficiente en esta última vía, de manera que se debe prolongar el intervalo de dosificación. En animales recién nacidos existe deficiencia de las enzimas que favorecen su metabolismo, por lo que se prolonga su efecto y en consecuencia debe reducirse la dosis para prevenir su acumulación y toxicidad; ésta, contra la creencia popular, es relativamente baja en animales. En el cuadro 14-3 se presenta la vida media del cloranfenicol en algunas especies.

La mayor parte del cloranfenicol y sus metabolitos se excretan por vía urinaria y principalmente por vía biliar. Se reabsorben en el intestino y pasan a la circulación sanguínea; es decir, siguen un ciclo enterohepático; la mayor parte de los productos inactivos se eliminan por secreción tubular y sólo 10% del cloranfenicol administrado se elimina por filtración glomerular en la orina en forma de antibiótico activo; también se elimina por la leche, generando residuos durante tres a cuatro días, aunque esta situación puede prolongarse en animales enfermos, dependiendo del preparado.

Indicaciones y dosis

El cloranfenicol se ha utilizado durante más de 40 años para el tratamiento de diferentes padecimientos, principalmente en aves y bovinos, administrado en el alimento y el agua de bebida, pero ha caído en desuso por los efectos negativos que produce en el ser humano (cuadro 14-4).

Caballos, perros, gatos y aves de ornato: por su alto Vd y su amplio espectro, se puede utilizar en estos animales en los siguientes casos:

- Infecciones del SNC, ya que atraviesa la barrera hematoencefálica
- Infecciones oftálmicas, ya que es de los pocos antibióticos que penetra a esos tejidos; se recomienda la aplicación tópica tres veces al día en pomada al 1% o en solución oftálmica.
- Infecciones de la piel: piodermas, quemaduras y úlceras, de preferencia por vía sistemática. Tópicamente se deberá administrar con mucha precaución y por poco tiempo, para evitar la sensibilización de la piel.
- Salmonelosis sistémica.
- Mastitis en perras y gatas.
- Se ha usado con éxito en enfermedades infecciosas en caballos (neumonía, abscesos pulmonares y pleuritis), así como para infecciones de patas y cascos. Se recomienda para infusiones uterinas en yeguas con endometritis, previo lavado con abundante solución salina fisiológica. Se sabe que los equinos depuran o eliminan el cloranfenicol con eficiencia y no les induce efectos indeseables en dosis de 50 mg/kg/12-24 horas.

El cloranfenicol se puede administrar en forma de infusiones por vía intrauterina en dosis de 5.5 mg/kg para actuar localmente, pero puede alcanzar valores plasmáticos altos. Se ha demostrado que las concentraciones terapéuticas en plasma no deben ser menores de 5 µg/ml para tener un efecto terapéutico eficiente. Esto se logra 30 min después de la administración por vía intramuscular.

Efectos adversos

El cloranfenicol se prohibió en 1990 para uso en animales de abasto. La principal razón es que una cantidad tan

Cuadro 14-4. Dosis y vías de administración del cloranfenicol en diferentes especies

Especie	Presentación	Vía	Dosis
Equinos adultos	Succinato	IV o IM	50 mg/kg/12-24 h
Potros		IV	20-30 mg/kg/8-12 h
Perros	Palmitato	VO	50-200 mg/kg/6-8 h
	Succinato	IM o IV	10-30 mg/kg
Gatos	Palmitato	VO	50 mg/kg/24 h
	Succinato	IV o IM	10 mg/kg/12-24 h

pequeña como 1 ppm es capaz de producir anemia aplásica en el ser humano, que puede llegar a ser letal. Se sabe que incluso la aplicación oftálmica de preparados de cloranfenicol puede inducir este tipo de anemia.

Es importante señalar que el cloranfenicol causa dos tipos de anemia en el ser humano, pero no en los animales domésticos:

- Anemia dependiente de la dosis, la cual es reversible.
- Anemia aplásica reactiva independiente de la dosis, que resulta irreversible y fatal.

Es obligación de todo médico veterinario el cuidar que no se utilice cloranfenicol y que no se tolere su uso para animales destinados al consumo humano.

Respecto a su toxicidad en animales sólo se ha informado de pocos efectos, como decremento de 5-35% de la ferroquelatasa de la médula ósea y posible disminución de la actividad hematopoyética de ésta, así como leve descenso del peso corporal. Durante el tratamiento con cloranfenicol se recomienda tener en cuenta que pueden disminuir los valores de protrombina. Algunos experimentos realizados en becerros dosificados con cloranfenicol en cápsulas mostraron que les causó diarrea 72-100 h después de la primera dosis; otros murieron sin que ocurriera diarrea y es posible que estos efectos se deban a la acumulación del fármaco en el suero durante tratamientos prolongados. El cloranfenicol puede bloquear también la síntesis de proteínas mitocondriales en las células de los mamíferos. Las células eritropoyéticas parecen ser particularmente sensibles a este fármaco, aunque en animales domésticos al parecer no ocurre esta toxicosis de manera tan manifiesta como en los seres humanos.

Interacciones

Se debe evitar usar el cloranfenicol con agentes inmunizantes. Inhibe el sistema microsómico, enzimático hepático, por lo que no es recomendable administrarlo conjuntamente con fármacos que se metabolicen por esta misma vía; por ejemplo, el cloranfenicol puede prolongar la duración de la anestesia con pentobarbital en perros y gatos. Cuando se combina con sulfametoxipiridazina, puede causar daño hepático.

Tiempo de retiro

Después de la administración sistémica del cloranfenicol, sus residuos persisten en los tejidos durante varios días. Como ya se mencionó, tanto las autoridades mexicanas, como la Comunidad Económica Europea y la FDA prohíben el uso de cloranfenicol en animales de abasto. Por ello su venta, compra, distribución y uso para animales de abasto debe considerarse una falta de ética y un delito.

Cuando se administra a razón de 11 mg/kg por vía IV, es posible encontrarse residuos del antibiótico en sangre y leche después de 36 horas.

En diversos ensayos con leche hervida procesada para dulces y con carnes preparadas para embutidos, los autores recuperaron más de 95% del cloranfenicol, lo que significa que sus residuos resisten cualquier proceso de preparación. En contraste, se sabe que los iones fosfato dibásicos y el ácido acético contribuyen a la destrucción del antibiótico por acción catalítica.

Para muchos de los fármacos se tienen valores máximos permitidos; para el cloranfenicol existe la norma internacional de cero residuos admitidos. Con cromatografía líquida de alta resolución y técnicas especiales se han logrado detectar valores inferiores a 0.001 ppm.

Tianfenicol

El tianfenicol es un derivado del cloranfenicol que se ha usado en medicina humana desde hace tres décadas, y a diferencia de lo que ocurre en el caso del cloranfenicol no se ha detectado que produzca anemia aplásica en todo este tiempo. Su nombre químico es (R*,R*)-2,2-dicloro-N-2-hidroxi-1-(hidroximetil)-2-[4-(*p*-metilsulfonil)fenil][etil]acetamida. Su fórmula condensada es $C_{12}H_{15}C_{12}NO_5S$. Tiene peso molecular de 356.2 Da y es soluble en agua.

Dado que la toxicidad del cloranfenicol para la médula ósea depende del grupo nitrobenceno, se impulsó la síntesis del tianfenicol, el cual presenta un grupo *p*-metilsulfonil en lugar del nitrobenceno y se obtuvo un compuesto sin este tipo de toxicidad. Asimismo, el tianfenicol tampoco induce aplasia irreversible de la médula ósea en los seres humanos. El tianfenicol es una opción para el control de enfermedades bacterianas en aves, ovinos, bovinos y cerdos. Es menos activo que el cloranfenicol, pero tiene buena actividad contra *Haemophilus sp.*, *Bacteroides fragilis* y estreptococos.

Espectro

El espectro del tianfenicol es muy similar al del cloranfenicol:

- Es activo contra enterobacterias, grampositivos y aun micobacterias.
- Es tan activo contra *Campylobacter sp.*, como el cloranfenicol.
- Muestra resistencia cruzada con el cloranfenicol y quizá con el florfenicol, aunque en menor proporción.

Cuadro 14-5. Valores de CMI del tianfenicol

Microorganismo	CMI (μg/ml)
Actinobacillus sp., Streptococcus sp.	2
Pasteurella sp., Corynebacterium sp.	1.5
Escherichia coli	1
Haemophilus sp.	1.2
Mycoplasma sp.	6.6

En el cuadro 14-5 se presentan algunos valores de CMI del tianfenicol.

Farmacodinámica

Se ha estudiado menos el tianfenicol que el cloranfenicol. Se especula acerca de su mecanismo, que actúa de la misma manera que el cloranfenicol, quizá con alguna pequeña diferencia. Su actividad antibacteriana es ligeramente menos potente que la de las cefalosporinas y fluoroquinolonas de tercera generación.

Farmacocinética

Aún no se establecen las variables farmacocinéticas del tianfenicol para todas las especies. Su distribución en órganos y tejidos es buena, y su absorción parece ser tan eficaz como la del cloranfenicol. El tianfenicol es un fármaco con excelente biodisponibilidad cuando se administra por VO en aves, y muestra gran eficacia en el tratamiento de brotes de enfermedad respiratoria crónica (ERC) complicada y otras patologías en estas especies. Luego de su administración por VO la absorción es rápida (30 min), y se logran concentraciones máximas en 2 h. El Vd del tianfenicol es elevado (2.8 L/kg), lo que le permite su penetración a tejidos inflamados y poco perfundidos. Su pH casi neutro le permite acumularse en tejidos acidificados por causa de la proliferación bacteriana, y así ejerce su efecto de manera muy eficiente. A diferencia del cloranfenicol, sólo el 5% del tianfenicol se metaboliza por conjugación glucurónida; el resto se elimina por vía urinaria sin cambio, y una pequeña cantidad, por vía biliar. La eliminación del tianfenicol parece no ser afectada cuando hay enfermedades hepáticas o por el uso de otros fármacos que se metabolicen en el hígado.

Cuadro 14-6. Medias y desviaciones estándar de las variables farmacocinéticas para el tianfenicol administrado a pollos de engorda en dosis de 20 mg/kg en los tres casos

Variable	Vía IV	Agua de bebida	Alimento
AUC (μg/h/ml)	146.5 ± 12.11	117 ± 21.2	84.68 ± 12.8
AUMC (μg/h/ml)	254.3 ± 16.31	202 ± 22.54	147.42 ± 23.5
Vd_c (L/kg)	3.70 ± 1.22	–	–
$Vd_{área}$ (L/kg)	2.58 ± 0.3	2.65 ± 0.92	–
Vd_{ss} (L/kg)	3.67 ± 0.15	–	–
β (h^{-1})	4.5 ± 1.0	–	–
α (h^{-1})	0.46 ± 0.2	0.32 ± 0.04	–
A (μg/ml)	149.20 ± 4.1	–	–
B (μg/ml)	52.34 ± 3.0	–	–
$T_{½\alpha}$ (h)	0.15 ± 0.10	$T_{½}$abs 0.72 ± 21	–
$T_{½\beta}$ (h)	1.7 ± 0.25	–	15.23 ± 2.56
Cl_s (ml/min//kg)	1.18 ± 0.51	1.01 ± 0.42	–
Cp_0 (μg/ml)	202.0 ± 16.19	$Cp_{máx}$ 28.8 ± 3.22	$Cp_{máx}$ 9.7 ± 5.2
K_{12} (h^{-1})	2.7 ± 0.4	–	–
K_{21} (h^{-1})	1.5 ± 0.3	–	–
K_{10} (h^{-1})	1.3 ± 0.04	0.32 ± 0.06	–

Cuadro 14-7. Medias y desviaciones estándar de las variables farmacocinéticas para el tianfenicol administrado a becerros en dosis de 20 mg/kg por vías IV y oral

Variable farmacocinética	Vía IV	VO (alimento)
AUC (μg/h/ml)	146.5 ± 12.11	84.6 ± 21.2
AUMC (μg/h/ml)	254.3 ± 16.31	147 ± 36
Vd_c (L/kg)	1.0 ± 0.07	–
$Vd_{área}$ (L/kg)	1.1 ± 0.3	0.9 ± 0.07
Vd_{ss} (L/kg)	2.5 ± 0.15	–
α (h^{-1})	4.5 ± 1.0	–
β (h^{-1})	0.46 ± 0.2	0.49 ± 0.04
A (μg/ml)	149.20 ± 4.1	–
$T_{½}abs$ (h)	–	0.39 ± 0.1
$T_{½\beta}$ (h)	1.75 ± 0.1	2.1 ± 0.4
$T_{½\alpha}$ (h)	0.15 ± 0.10	–
Cl_s (ml/min/kg)	5.2 ± 0.51	4.7 ± 0.42
Cp_0 (μg/ml)	5.0 ± 1.19	14.5 ± 0.50
K_{12} (h^{-1})	1.5 ± 0.3	–
K_{21} (h^{-1})	1.3 ± 0.04	–
K_{10} (h^{-1})	1.0 ± 0.04	–
Biodisponibilidad oral (%)	74	

NOTA:

n = 20 becerros

AUC = área bajo la curva por integral trapezoidal

AUMC = área bajo la curva-momento

Vd_c = volumen de distribución aparente del compartimiento central

$Vd_{área}$ = volumen de distribución aparente de la fase posdistribución

Vd_{ss} = volumen de distribución aparente en la fase estable

α, β = constantes de distribución y posdistribución, respectivamente

A = extrapolación a tiempo cero de la fase de distribución

B = extrapolación a cero de la fase de posdistribución

$T_{½}$ = vida media de distribución

$T_{½\beta}$ = vida media de la fase de posdistribución

$T_{½}abs$ = vida media de absorción

Cl_s = depuración durante el estado estable

Cp_0 = concentración máxima plasmática extrapolada al momento cero

$Cp_{máx}$ = concentración plasmática máxima después de la aplicación oral

K_{12} = constante de difusión del compartimiento central al periférico

K_{21} = constante de redistribución del compartimiento periférico al central

K_{10} = constante de eliminación

F = Biodisponibilidad: AUC IM/AUC IV × 100

En los cuadros 14-6 y 14-7 se presentan las variables farmacocinéticas obtenidas para el tianfenicol (el grupo que lo recibió por vía IV es la referencia para comparar las otras formas de dosificación en términos de biodisponibilidad); en las figuras 14-2 y 14-3 se presentan además las curvas de dosis contra tiempo.

Indicaciones y dosis

Aves: se le ha utilizado con mucho éxito en el control de diversas enfermedades respiratorias y en colibacilosis, asociada o no a micoplasmas, con una dosis recomendada de 20 mg/kg/día durante un mínimo de tres días. En general, la salud de la parvada mejora rápidamente.

Cerdos: resulta potencialmente útil contra pasteurelosis y contra *Actynobacillus pleuropneumoniae* a razón de 100-200 ppm en el alimento.

Becerros: se ha usado para el tratamiento de diarreas bacterianas; en estos animales la diarrea se controla mejor cuando se administra conjuntamente bencetimida o losesamida como agentes antihipersecretores. Por su biodistribución, puede ser útil para el tratamiento de neumonías en becerros, aplicándolo por vía parenteral en dosis de 20 mg/kg/12-14 h. Si se desarrolla diarrea por superinfección (generalmente micótica), se recomienda suspender el tratamiento al tercer día o antes.

Efectos adversos

No existen informes de que el tianfenicol tenga algún potencial tóxico. Se le utiliza en Europa desde hace 30 años con fines terapéuticos en el ser humano y no se ha detectado un solo caso de anemia aplásica o algún otro tipo de anemia grave.

En aves y en el ser humano, en casos de uso en dosis elevadas y durante un tiempo mayor al recomendado se ha visto disminución reversible del número de eritrocitos.

A la dosis recomendada en el agua de bebida por periodos de una semana, o administrado durante tres semanas en el alimento de aves, no afecta las variables productivas de ganancia de peso, la conversión alimenticia ni el consumo de alimento. Con dosis tres a cuatro veces mayores de las recomendadas, puede causar tránsito rápido como efecto colateral; aún así, este efecto sólo se presenta esporádicamente en algunas parvadas que ya estaban afectadas por él. En becerros puede inducir diarrea después de tres días de tratamiento.

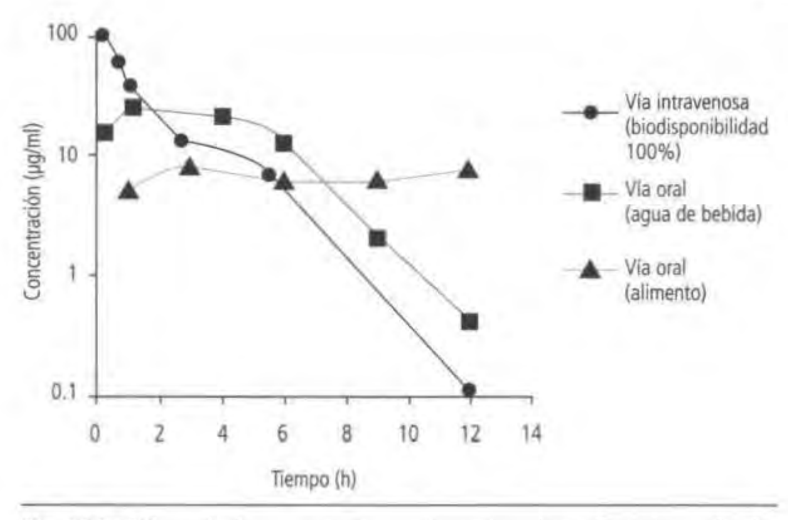


Fig. 14-2. Diferencia de concentraciones plasmáticas de tianfenicol en pollo de engorda entre la dosificación en el agua de bebida, en el alimento y vía IV.

Interacciones

En el cuadro 14-8 se detallan las interacciones conocidas del tianfenicol, y se recomienda que para neumonías se utilice asociado con un mucolítico.

En becerros, el tianfenicol y la bencetimida muestran una elevada eficacia antidiarreica a las dosis especificadas. En la bibliografía se aconseja que esta combinación no se aplique a los becerros por más de tres días, en virtud del potencial de íleo paralítico por la sobredosis de bencetimida, y de superinfección (diarrea micótica) por sobredosis de tianfenicol. Es además factible postular que con las concentraciones plasmáticas que se alcanzan a las dosis recomendadas se logra inhibir la proliferación de *E. coli*, con lo que se evitan las septicemias que se observan a menudo en becerros inmunodeprimidos.

Tiempo de retiro

El tianfenicol presenta eliminación completa o por debajo de los 5 ng/g de tejido a las 30 vidas medias, con lo que su periodo de retiro para concentración cero puede establecerse con seguridad en dos a tres días; pero en vista de la importancia epidemiológica del compuesto y de la resistencia bacteriana cruzada con el cloranfenicol, se sugiere un periodo de máxima seguridad de cinco días.

Florfenicol

El florfenicol es un antibiótico de amplio espectro que se desarrolló a partir del tianfenicol al sustituir un radical hidroxilo de la cadena alifática por uno de flúor, como una alternativa para generar menos daño en el

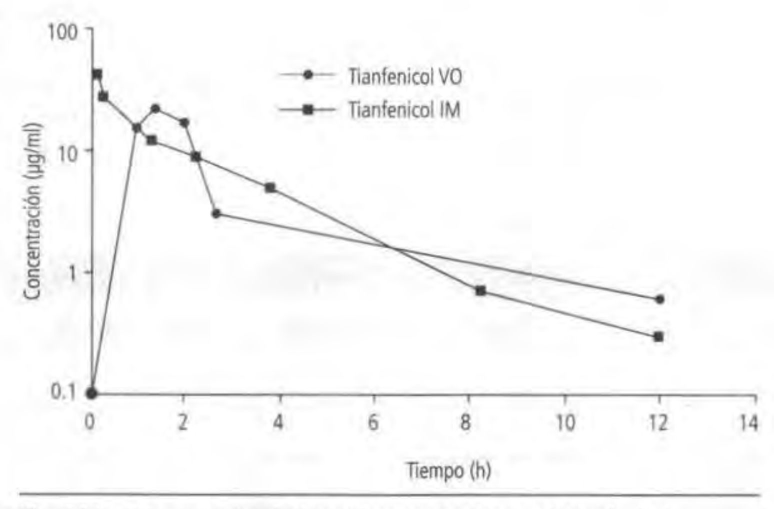


Fig. 14-3. Concentraciones plasmáticas contra tiempo de tianfenicol administrado en dosis de 20 mg/kg en becerros, IM y VO en bolo.

Cuadro 14-8. Interacciones farmacológicas del tianfenicol y otros fármacos conocidos

Tianfenicol	Posible efecto	Explicación
Florfenicol	Antagonismo	Utilización de los mismos receptores bacterianos
Enrofloxacina	Indiferencia	Diferentes mecanismos de acción
Oxitetraciclina	Aditivo si se aplica en el agua	Aunque comparten receptores bacterianos, su distribución en el ave difiere y se suman sus efectos
Bromhexina	Potencialización	Fomentan la penetración del tianfenicol en vías respiratorias
Macrólidos	Aditivo/ antagonismo	Se pueden complementar los efectos del tianfenicol sobre *E. coli* con macrólidos micoplasmicidas. Para otras bacterias, el efecto conjunto de macrólidos-tianfenicol es antagónico, pues los dos actúan sobre los mismos receptores

ser humano y disminuir la resistencia bacteriana, en comparación con el cloranfenicol. Su nombre químico es (D-tre-2,2-dicloro-N-c-α-(fluormetil)-β-hidroxi-*p*-(fenetil)acetamida. Su fórmula condensada es $C_{12}H_{14}CL_2FNO_4S$ y tiene peso molecular de 358.2 Da. Es un fármaco liposoluble, y un cambio en su coloración no afecta su potencia.

Espectro

Tiene espectro más amplio que el cloranfenicol y es cerca de 100 veces más potente. Ataca microorganismos grampositivos y gramnegativos, e incluso muestra un espectro superior a su análogo el tianfenicol. Dentro del espectro del florfenicol destaca su eficacia contra *Proteus mirabilis*, *Proteus* indolpositivo, *Shigella sp.*, *Salmonella sp.*, *Staphylococcus sp.*, *Citrobacter sp.*, *Bacteroides sp.*, *Actinobacter sp.*, *Haemophilus sp.* y enterococos.

Se ha demostrado su actividad *in vitro* contra *Manhemia haemolytica*, *Pasteurella multocida*, *Haemophilus somnus*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Salmonella typhi* y *suis* y *Shigella dysenteriae*, así como contra algunas bacterias resistentes al cloranfenicol, aunque se presenta cierto grado de resistencia cruzada.

Resistencia

Su actividad antibacteriana contra microorganismos resistentes se debe a que aparentemente no es afectado por la mayoría de las enzimas producidas por las bacterias que modifican el radical OH^-, sustituido en el florfenicol por el flúor.

El género *Enterobacteriae* puede inactivar al cloranfenicol y al tianfenicol por acetilación del grupo OH^- en los átomos de carbono 1 y 3 de la cadena del propanodiol (alifática), lo cual no ocurre en el caso del florfenicol ya que posee una unión flúor, que le confiere mayor potencia contra microorganismos patógenos en comparación con sus otros dos análogos. En el cuadro 14-9 se presentan las CMI del florfenicol de algunos agentes patógenos que participan en el complejo respiratorio bovino.

Farmacodinámica

El florfenicol inhibe la síntesis proteínica al unirse a la subunidad ribosómica de las bacterias susceptibles. Ataca la enzima peptidiltransferasa, por lo que evita la transferencia de aminoácidos en la formación de cade-

Cuadro 14-9. CMI del florfenicol para algunos patógenos implicados en el complejo respiratorio bovino

Microorganismo	Núm. de aislamiento	CMI_{50} (μg/ml)	CMI_{90} (μg/ml)
Manhemia haemolytica	398	0.5	1
Pasteurella multocida	350	0.5	0.5
Haemophilus somnus	66	0.25	0.5
Actinobacillus pleuropneumoniae	–	0.2	1.5

Cuadro 14-10. Algunos datos cinéticos del florfenicol en varias especies

Especie	Vía y dosis	% Absorción
Becerro (3-6 meses)	IM: 20 mg/kg	78.5% (rango 59-106%)
Becerro (2-5 semanas)	IM: 11-22 mg/kg	89%
Vacas en lactación	IM: 20 mg/kg	38 ± 14%
Cabras en lactación	IM: 25 mg/kg	43 ± 19.6%
Equinos	IM: 22 mg/kg	81%

nas peptídicas y la subsecuente formación de proteínas. Los receptores bacterianos son los mismos que para el cloranfenicol, y a diferencia de éste, el florfenicol llega a ser bactericida contra *Haemophilus somnus, Manhemia haemolytica* y *Pasteurella multocida.*

Farmacocinética

En la mayoría de las especies, el florfenicol se distribuye ampliamente en tejidos y órganos como pulmón, corazón, páncreas, músculo esquelético, bazo y líquido sinovial. Las concentraciones son relativamente más altas en bilis, riñón, intestino delgado y orina. Se le puede considerar un fármaco con cinética de orden cero, pero de acumulación moderada.

En bovinos adultos, una dosis de 20 mg/kg por vías IM o IV tiene vida media de casi 4 h. En becerros de tres meses de edad, después de la administración IV de 20 mg/kg la concentración sérica de florfenicol se mantiene en un promedio de 1 μg/ml durante 6-22 horas.

También en bovinos, después de una dosis de 20 mg/kg/2 días por vía IM, cerca del 64% del total administrado se elimina sin cambios por la orina; el resto de los metabolitos urinarios incluyen aminas, alcoholes, ácido oxámico y monoclorofenicol. Florfenicol, monoclorofenicol y ácido oxámico se eliminan a través de las heces. Los metabolitos con vida media más prolongada son las aminas, y por eso sus valores se usan como marcador para calcular el tiempo de retiro.

En becerros >8 semanas de edad a los que se administraron 22 mg/kg por vía IV, se encontró que aproximadamente 50% de la dosis se elimina a las 30 h, sin cambios en orina. En los cuadros 14-10 a 14-12 se resumen algunas características farmacológicas del florfenicol.

Existe un preparado de florfenicol de larga acción que tiene $T_{½β}$ de 11-18 h, por lo que su redosificación en bovinos es hasta las 72 horas.

El florfenicol se ha utilizado por vía parenteral y por vía intramamaria para el tratamiento de la mastitis, pero según lo observado en diversos ensayos, no ofrece efectos clínicos muy superiores a los de las terapias habituales y además tiene la desventaja de que no se han determinado los tiempos de retiro de ordeña. No obstante, la aplicación por vía intramamaria del preparado para uso por vía IM del florfenicol brinda valores de $Cp_{máx}$ superiores a los obtenidos por la propia vía IM, lo que en algunos casos puede tener utilidad práctica.

En aves se utiliza un preparado soluble en agua, y durante brotes de enfermedades respiratorias su gran eficacia contra *E. coli, Pasteurella sp.* y *Haemophilus sp.* hace del florfenicol una excelente opción antibacteriana que abate rápidamente la mortalidad.

Las principales variables farmacocinéticas del florfenicol por VO en aves son: $T_{máx}$ = 55 min; $Cp_{máx}$ = 3.20 μg/ml, y $T_{½β}$ = 3.2 h. Tiene un elevado Vd_{AUC} de 6.97 L/kg, pero su biodisponibilidad es relativamente baja (55%). Su depuración es de 25 ml/kg/min. Se une en un 18.5-20% a las proteínas plasmáticas. Se encuentra

Cuadro 14-11. Volumen de distribución del florfenicol en varias especies

Especie	$Vd_{área}$	Vd_{ss}
Becerros (1/2-6 meses)	0.88 L/kg; 0.91 L/kg	0.77 L/kg; 0.87 L/kg
Vacas en lactación	–	0.35 L/kg
Vacas	0.67 L/kg (0.62-0.76 L/kg)	0.62 L/kg (0.57-0.68 L/kg)
Caprinos	–	0.98 ± 0.09 L/kg
Equinos	–	0.72 ± 0.17 L/kg

Cuadro 14-12. Depuración de florfenicol con la administración por vía IV	
Especie y edad	**Depuración**
Becerros (<8 semanas)	2.9 ml /min/kg (rango 2.44-4 ml/min/kg)
Becerros (3-6 meses)	3.75 ml/min/kg (rango 3.17-4.31 ml/min/kg)
Vacas en lactación	2.7 ± 0.6 ml/min/kg
Vacas	2.45 ml/kg/min (rango 2.25-2.67 ml/min/kg)
Cabras en lactación	8.1 ± 2.6 ml/min/kg
Equinos	6.7 ± 1.7 ml/min/kg

concentrado de más a menos en riñones, bilis, pulmones, músculo, intestino, corazón, hígado, bazo y plasma.

En México y algunos países latinoamericanos se le ha usado como premezcla para aves. La dosis recomendada comercialmente es muy baja (20-40 ppm en el alimento). Para obtener concentraciones terapéuticas confiables, se recomiendan dosis de 80 ppm o más. El florfenicol se absorbe mejor en presencia de alimento, por lo que la administración en éste representa una ventaja terapéutica importante en esta especie.

En el cuadro 14-13 se presentan algunos valores cinéticos del florfenicol en cerdos, y en las figuras 14-4 a 14-6 se muestra su comportamiento en el tiempo.

Indicaciones y dosis

Bovinos: el florfenicol es útil por su efecto bactericida para el tratamiento de neumonías bacterianas e infecciones respiratorias (complejo respiratorio bovino) por *Pasteurella multocida, Manhemia haemolytica* y *Haemophilus somnus.* Se administran dos dosis de 20 mg/kg por vía IM, con un intervalo de 48 h entre aplicaciones. Se administra en la tabla del cuello para evitar reacciones en los tejidos que pudieran dañar el aspecto de la canal; no se deben administrar más de 10 ml de solución en un mismo sitio. Si no se observa una mejoría en el estado del animal se debe reevaluar el tratamiento.

Cerdos: se ha usado mezclado con el alimento a razón de 200 ppm, con resultados favorables en el tratamiento de diversas infecciones del aparato respiratorio; su eficacia es mejor por vía parenteral.

Efectos adversos

El florfenicol produce irritación moderada en el sitio de inyección. En equinos se presenta diarrea cuando se administra una dosis de 22 mg/kg por VO o parenteral. En becerros, con una dosis elevada por vía IM se provoca anorexia marcada, disminución del peso, cetosis ligera (secundaria a la anorexia), disminución en la actividad ruminal, heces líquidas, menor consumo de agua y menor producción de enzimas séricas (incluyendo alaninaaminotransferasa, aminoaciltransferasa, aspartato-aminotransferasa, lactasa y deshidrogenasa). En bovinos ocurren diarrea (generalmente transitoria) y disminución del consumo de agua y de alimento.

Las personas deben evitar el contacto directo con ojos, piel y ropa. No existe una terapia específica para la intoxicación por florfenicol, y se maneja una terapia de soporte. En casos de reacciones anafilácticas se prescribe adrenalina parenteral, oxígeno y respiración asistida.

No se recomienda administrarlo en la época reproductiva en animales destinados para pie de cría. No se

Cuadro 14-13. Valores cinéticos del florfenicol en cerdos (dosis de 15 mg/kg IM y VO)		
Variable	**IM**	**VO**
AUC (µg/h/ml)	74.8 ± 34	100 ± 16
AUMC ((µg/h/ml)	110 ± 31	103 ± 18
$T_{½β}$ (h)	14 ± 4	5.5 ± 4.2
$Cp_{máx}$ (µg/ml)	7.3 ± 2	14.5 ± 3
$T_{máx}$ (h)	2.3 ± 0.8	3.0 ± 0.8

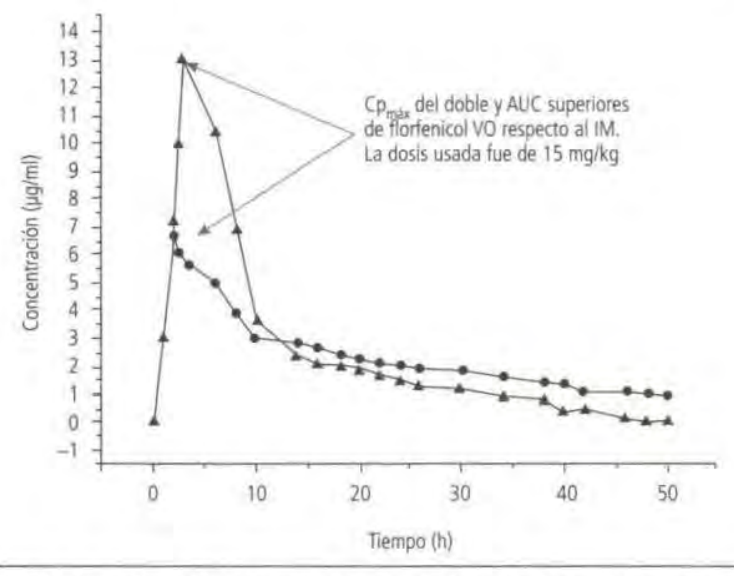


Fig. 14-4. Perfiles de las concentraciones plasmáticas de florfenicol en cerdos IM y VO en dosis de 15 mg/kg.

permite usarlo en vacas que estén en lactación o que estén próximas a parir.

A lo anterior se suman dos desventajas:

- Costo: será necesario cuantificar la relación costo-beneficio, en particular si se impiden reincidencias o brotes adicionales posteriores.
- No tiene acción micoplasmicida, y la prevalencia casi universal de los micoplasmas hace necesario un programa de control, más que de tratamiento, en particular para brotes, para lo cual existen otras opciones como enrofloxacina, danofloxacina, tilosina, tiamulina, lincomicina, espectinomicina, eritromicina, kitazamicina y vacunas.

En perros de cuatro a ocho meses, el florfenicol en dosis de 12 mg/kg/13 semanas por VO causa hepatotoxicosis.

Tiempo de retiro

Se recomienda un tiempo de retiro de 36 días. En un estudio, después de aplicar florfenicol en becerros vía IM en la tabla del cuello, se detectó a los cinco días la

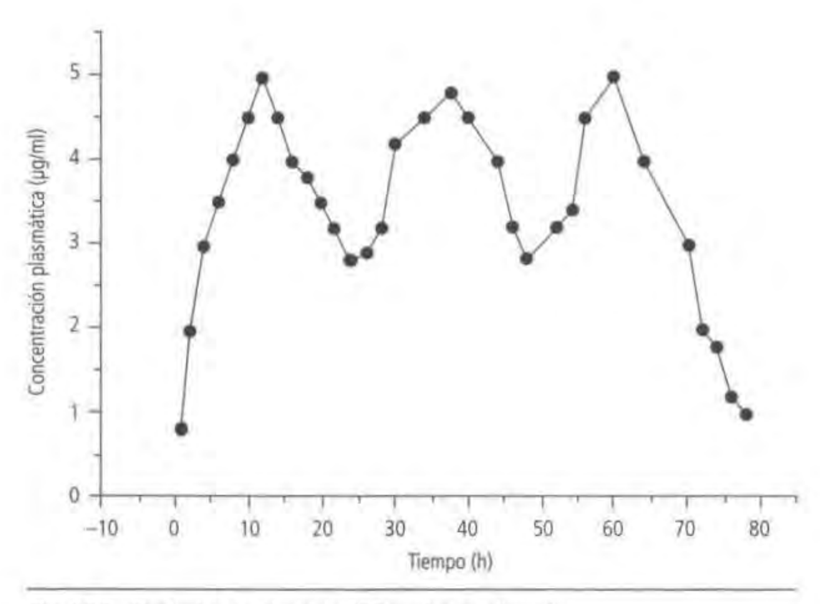


Fig. 14-5. Florfenicol en dosis de 250 mg/kg en alimento.

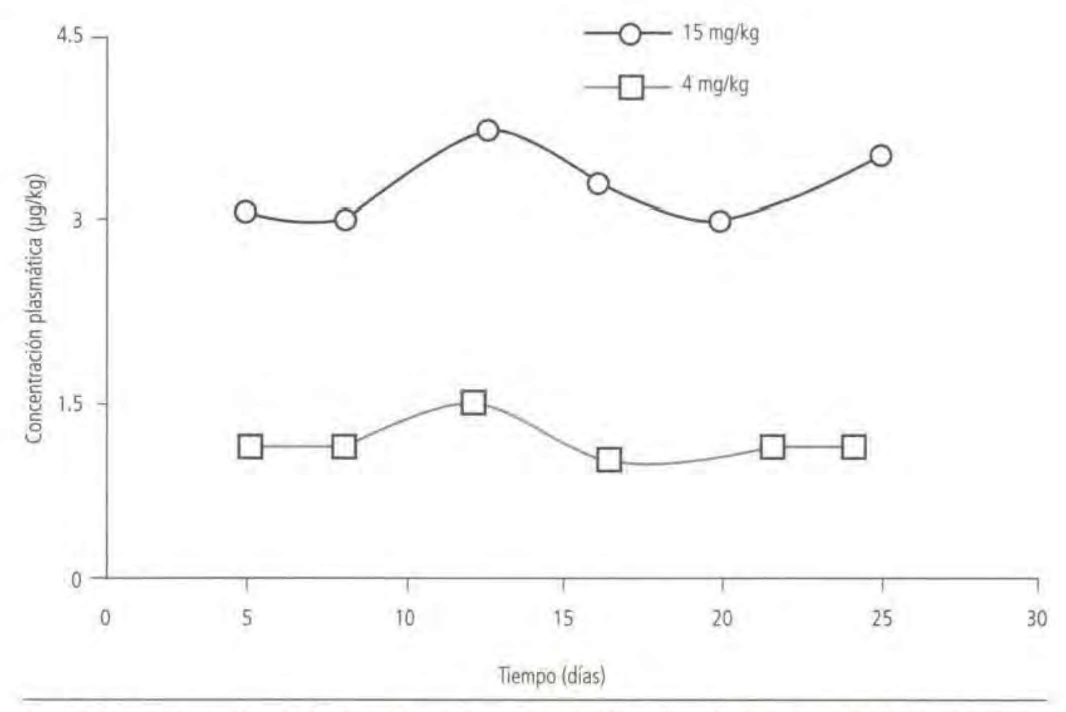


Fig. 14-6. Dosis repetidas de florfenicol por VO en dosis de 15 mg/kg y de 4 mg/kg *ad libitum* en la dieta, que corresponden a 250 mg/kg en el alimento. Se presentan los perfiles plasmáticos del florfenicol luego de dar 250 ppm para una dosis de 15 mg/kg y otra de 4 mg /kg. Se observa un incremento notable en las concentraciones plasmáticas con las dosis mayores, pero es importante señalar que el florfenicol tiene un elevado Vd_{AUC} y que tiende por ello a ubicarse fuera del plasma, en tejidos; por lo tanto, las dosis bajas de 4 mg/kg pueden tener un efecto terapéutico bien definido. No obstante no se considera congruente utilizar dosis menores a las señaladas.

concentración más alta de residuos: 336 ppm en el lado izquierdo del cuello y 64.9 ppm en el derecho. Esos valores disminuyeron de modo gradual a los 30 días a 0.056 y 0.076 ppm, respectivamente.

En riñón, a los cinco días se encontraron 1.77 ppm, y a los 30 días 0.141 ppm. En el tejido muscular los valores fueron de 0.080 ppm a los cinco días y de 0.020 ppm a los 10 días. No se detectaron residuos de florfenicol en tejido graso. Por lo tanto, para lograr su completa depuración, el tiempo de retiro debe ser de más de 28 días como mínimo, dato que concuerda con lo establecido en Estados Unidos.

15 Macrólidos, lincosamidas y pleuromutilinas

Este capítulo comprende:

- **Introducción**
- **Macrólidos**
  - Espectro
  - Resistencia
  - Farmacodinámica
  - Farmacocinética
  - Efectos adversos
- **Macrólidos de 14 átomos de carbono**
  - Eritromicina
  - Claritromicina
  - Oleandomicina
  - Troleandomicina
  - Roxitromicina
- **Macrólidos de 15 átomos de carbono**
  - Azitromicina
- **Macrólidos de 16 átomos de carbono**
  - Tilosina
  - Espiramicina
  - Josamicina
- **Otros macrólidos**
  - Kitasamicina (leucomicina)
  - Telitromicina
  - Tilmicosina
  - Miocamicina
  - Rosaramicina
- **Lincosamidas**
  - Farmacodinámica
  - Farmacocinética
  - Efectos adversos
  - Interacciones
  - Lincomicina
  - Clindamicina
  - Pirilamicina
- **Pleuromutilinas**
  - Tiamulina

Introducción

El término *macrólido* se aplica a la estructura constituida por un anillo lactona macrocíclico. Actualmente se conocen cerca de 200 compuestos clasificados como macrólidos, los cuales pueden contener desde ocho hasta 72 átomos de carbono con enlaces glucosídicos con uno o varios azúcares neutros o básicos que le confieren sus características básicas. Las lincosamidas y los cetólidos son antibióticos clasificados en lo general como macrólidos debido a que poseen características farmacológicas semejantes. Son quizá los fármacos más utilizados en la clínica aviar, y por ende los más estudiados en estas especies; sus diferencias farmacodinámicas son sutiles. Se ha demostrado que tanto macrólidos como lincosamidas tienen un efecto positivo de estimulación en diversos procesos de inmunidad. Evolucionan químicamente de manera constante y tienen una gran variedad de productos en el mercado. Al igual que otros grupos de antimicrobianos como las fluoroquinolonas, la modificación en su estructura básica les permite un mayor espectro contra patógenos como *Streptococcus sp.* En el decenio de 1980 se desarrollaron diversos análogos 11,12-carbamato de claritromicina más activos que la eritromicina (fármaco modelo de este grupo) contra *S. pyogenes* con resistencia inducida o constitutiva, además de que presentaban CMI ocho a 16 veces menores que ésta. Con base en el desarrollo de estos análogos se realizaron modificaciones en la posición 4 que dieron lugar a fármacos con CMI insuficientes para permitir su uso clínico; sin embargo, mostraban una clara relación entre estructura química y actividad, lo que sugería que determinadas modificaciones, concretamente en la cladinosa, podrían mejorar la actividad contra *Streptococcus sp.* resistentes a otros macrólidos, ya que los nuevos fármacos modificados no inducen la síntesis de metilasa de eritromicina.

Los cetólidos presentan excelentes características farmacocinéticas, como vida media prolongada, difusión a órganos como pulmón e inactividad contra el citocromo P450 (como la eritromicina). Si los estudios de toxicidad resultan favorables, los estólidos pueden ser una alternativa para el tratamiento de infecciones resistentes a macrólidos y lincosamidas.

Estos grupos de antibióticos (macrólidos, lincosamidas y pleuromutilinas) comparten algunas propiedades fisicoquímicas; por ejemplo, se caracterizan por ser muy liposolubles, tienen pKa de 6 a 9, son de reacción alcalina, se absorben bien, tienen distribución amplia, se eliminan por las vías renal y hepática, penetran a través de barreras celulares, etcétera.

Macrólidos

Los macrólidos constituyen un grupo de compuestos similares químicamente y resultan del metabolismo de *Streptomyces sp.*, con excepción de la mirosamicina, la cual se obtiene a partir de *Micronospora sp.* En la actualidad son productos de la condensación en unidades de acetato, propionato y butirato. Se caracterizan por tener un anillo lactónico macrocíclico al cual están unidos aminoazúcares. Los macrólidos son bases débiles cuyo pKa va de 6-9, y la mayoría de las veces es superior a 8. Son compuestos con clara tendencia hacia un pH básico, que suele estar entre 7 y 8.8; debido a esta característica son útiles para difundirse a sitios con pH ácido, como la glándula mamaria, y se estima que la proporción leche:plasma es de 4 a 6. No obstante, en la mayoría de las mastitis se eleva el pH de la glándula mamaria y dicha proporción se reduce a 2 o menos, con lo que se limita un poco la difusión a este sitio. Al igual que otros fármacos, su efecto es dependiente del pH del medio donde se deposita; presenta mayor actividad en medios ligeramente alcalinos y se reduce en medios con pH por debajo de 7, como los que se encuentran en buche, molleja, rumen, estómago y exudados orgánicos, cuyo pH puede ser considerablemente ácido. Se inactivan en proporción diversa en presencia de tejido necrótico y orina ácida. Por su estructura química se clasifican en cuatro grupos que se indican en el cuadro 15-1.

Espectro

Se acepta en general que los macrólidos son bacteriostáticos, pero se sabe que pueden ser bactericidas, en especial contra *Streptococcus sp.*, dependiendo de la fase de la reproducción bacteriana, la concentración que logren en el tejido afectado y el tiempo de exposición. Son eficaces contra grampositivos y micoplasmas. Se informa que

Cuadro 15-1. Clasificación de los macrólidos

Anillo lactona macrocíclico con 14 átomos de carbono	Macrólidos cetólidos con anillo lactona macrocíclico de 15 átomos de carbono	Anillo lactona macrocíclico con 16 átomos de carbono	No clasificados
Eritromicina, oleandomicina, troleandomicina, roxitromicina, claritromicina	Azitromicina	Espiramicina, josamicina, tilosina, carbomicina	Tilmicosina

se acumulan hasta 100 veces mas en el interior de grampositivos que en gramnegativos, por lo que su actividad es limitada o nula contra los segundos. Sin embargo, se menciona que son clínicamente útiles contra *Pasteurella sp.* y *Haemophilus sp.* No muestran actividad contra enterobacterias, *Pseudomonas sp.* o *Proteus sp.*

Son útiles en el tratamiento de infecciones por microorganismos resistentes a las penicilinas, aunque antes de iniciar una terapia con macrólidos se recomienda realizar pruebas de susceptibilidad *in vitro*, para determinar el fármaco preciso por utilizar y la concentración mínima inhibitoria (CMI) que pudiera alcanzar. Los macrólidos actúan mejor en medios con pH elevado. Logran una concentración intracelular alta. Requieren de por lo menos cuatro veces la CMI para conseguir el efecto bactericida, la cual deberá mantenerse por lo menos por 3 h para lograrlo. Lo anterior indica que estos antibióticos son tiempo-dependientes (T-D). Una vez que logran su efecto bacteriostático o bactericida presentan un efecto posantibiótico que va de 4 a 6 h y que se debe en buena medida a su efecto inmunomodulador.

Resistencia

La resistencia a los macrólidos generalmente es mediada por plásmido, a causa de alteraciones ribosómicas; estas modificaciones dan lugar a los siguientes procesos:

- Disminución de la cantidad de macrólidos que entran a la bacteria (más común con gramnegativos), porque tienen dificultad para atravesar las membranas
- Síntesis de enzimas que hidrolizan a estos fármacos
- Modificación de la subunidad de 50S, causada por la transferencia de plásmidos que contienen metilasa de RNA
- Alteración estructural de receptores ribosómicos codificado por plásmidos heredables
- Inactivación enzimática por esterasas

Hay resistencia cruzada con fármacos como cloranfenicol (derivados en ocasiones) y lincosamidas, ya que tienen sitios de unión en el receptor ribosómico similares. Los microorganismos que manifiestan resistencia mas fácilmente son *Bacillus subtilis*, *Streptococcus pyogenes* y *E. coli*.

Farmacodinámica

Los macrólidos ejercen su acción antibacteriana al unirse al sitio P en la subunidad de 50S. Este sitio está constituido de dos moléculas de RNA y 33 proteínas diferentes.

Los macrólidos del grupo de la eritromicina se unen al grupo L22, donde bloquean la trasposición de la peptidiltransferasa del ribosoma; los del grupo de la espiramicina se unen a la proteína L27 e inhiben la formación del enlace petídico previa al proceso de trasposición de la peptidil-tRNA. En resumen, no hay síntesis proteínica. Tienen afinidad sólo por los ribosomas bacterianos y ésta es una característica que los diferencia del cloranfenicol, convirtiéndolos en una opción relativamente segura.

Farmacocinética

Los macrólidos se absorben muy bien por VO, aunque se suelen aplicar por otras vías como son IM, IV, nasal, intraocular, etc. Una vez que se absorben se distribuyen muy bien por los tejidos y líquidos corporales, con excepción del LCR y cerebro; en algunos casos presentan vida media prolongada, en particular azitromicina, roxitromicina, tilmicosina y espiramicina. Esta última tiende a acumularse en tejidos infectados, lo que aumenta su eficacia con cada dosis, aunque obviamente incrementa su residualidad.

Efectos adversos

Debido al tipo de metabolismo que siguen, no se recomienda administrarlos en animales con insuficiencia hepática o renal. El uso de macrólidos puede verse limitado en algunos casos por los efectos que producen en herbívoros como caballos y otros equinos, cobayos, hámsters y conejos, en los cuales provocan desequilibrios de la flora GI (fermentadores en colon) y diarrea a menudo letales cuando se administran VO; cuando se usan por vía IM provocan dolor e inflamación en el sitio de inyección.

En seguida se describen las principales características de cada uno de los macrólidos utilizados en veterinaria, incluyendo los más modernos y los que probablemente llegarán a utilizarse.

Macrólidos de 14 átomos de carbono

Eritromicina

La eritromicina es un antibiótico de espectro intermedio descubierto por McGuire y colaboradores en 1952 en los productos metabólicos de una cepa de *Streptomyces erythreus*. Esos investigadores determinaron asimismo su espectro antibacteriano. Señalaron su escasa toxicidad para los animales de experimentación y lo ensayaron en enfermos humanos con infecciones por neumococos y estreptococos β-hemolíticos. La eritromicina está formada por dos azúcares, desosamina y cladinosa, unidas a un eritronólido, el cual es una lactona macrocíclica, y tiene además un grupo cetona (fig. 15-1).

Fig. 15-1. Fórmula estructural de la eritromicina.

La eritromicina base es un polvo blanco cristalino, inodoro y de ligero sabor amargo que muestra mejor actividad antibiótica a pH de 8 y pKa de 8.8. Es inestable en soluciones ácidas, y su solubilidad varía con el tipo de sal. La eritromicina base es destruida por el pH ácido del jugo gástrico en monogástricos y aun en el proventrículo. La eritromicina base y la mayoría de sus sales tienen mal sabor, una característica poco relevante en aves pero de gran importancia en cerdos, que rechazan el alimento aun cuando el fármaco se encuentre en él a razón de 40 ppm. Si se requiere medicar a esta especie se recomienda recubrir el fármaco con algún polímero y de preferencia utilizar la sal tiocianato, debido a que es la más insípida.

La mayoría de las presentaciones de eritromicina deben almacenarse en lugares con temperatura menor de 40°C, de preferencia entre 15 y 30°C, excepto por la suspensión de uso oral a base de estolato de eritromicina y de etilsuccionato de eritromicina, la cual debe mantenerse a temperaturas entre 2 y 8°C. La mayoría de las sales son solubles en alcohol y cloroformo y otros solventes orgánicos y son moderadamente solubles en agua. En el cuadro 15-2 se presentan los rasgos fisicoquímicos de la eritromicina y sus sales.

Espectro

La eritromicina puede ser bactericida a dosis elevadas, pero es primordialmente bacteriostática; ello depende de la naturaleza del microorganismo y de la concentración del antibiótico. Su espectro es muy similar al de las bencilpenicilinas, y se le usa en caso de resistencia a estas últimas.

Los siguientes microorganismos son susceptibles:

- Aerobios grampositivos: *Bacillus sp. (B. antracis)*, *Corynebacterium sp.*, *Erisipelotrix rhusiopathiae*, *Listeria sp.*, *Staphylococcus sp. (S. aureus* tipo A), *Streptococcus sp. (S. pyogenes* y *faecalis)*, *Pneumococcus sp.*, e incluso ataca a *Neisseria gonorrhoeae*, *Haemophilus influenzae*, *Pasteurella multocida*, etcétera.
- Aerobios gramnegativos: *Actinobacillus spp.*, *Brucella spp.*, *Campylobacter spp.* y *Leptospira sp.*
- Anaerobios: *Actinomyces sp.*, *Bacteroides spp.* (excepto *B. fragilis*), *Clostridium sp.* y algunas cepas de *Fusobacterium sp.*
- Hay cepas de *Chlamydia sp.* y *Rickettsia sp.* que son inhibidas por la eritromicina.
- Los micoplasmas son muy susceptibles.

Tienen susceptibilidad moderada enterococos, *Bordetella spp.*, *Haemophilus spp.*, *Legionella spp.*, *Ehrlichia spp.* y *Pasteurella spp.*

La actividad contra microorganismos anaeróbicos en ausencia de CO_2 es muy buena. De hecho, la mayoría de los microorganismos anaeróbicos se pueden inhibir a nivel clínico administrando dosis terapéuticas de eritromicina cada seis horas.

La administración por VO del fármaco no altera la flora coliforme intestinal, pero la población de grampositivos disminuye y las bacterias del género *Clostridium* desaparecen prácticamente; esto puede ser grave en fermentadores del colon. En observaciones recientes, la eritromicina apareció en la leche de oveja y vaca en concentraciones hasta 5.9 veces mayores que la concentración plasmática, con notable eficacia contra *Streptococcus agalactiae*, *Corynebacterium pyogenes*, *Staphylococcus aureus* y *Corynebacterium renale*. En el cuadro 15-3 se indica la CMI_{90} de la eritromicina contra algunos microorganismos.

Resistencia

La resistencia a la eritromicina proviene de la metilación del rRNA receptor, que evita la inserción del medica-

Cuadro 15-2. Rasgos fisicoquímicos de la eritromicina y sus sales

Sal de eritromicina	Nombre químico	Fórmula condensada	Peso molecular (Da)	Soluble en	Estabilidad una vez preparada
Base		$C_{37}H_{67}NO_{13}$	733.94	Éter	Estable en refrigeración; moderadamente estable a temperatura ambiente
Estolato	Eritromicina-2′-pro-panoato, dodecil sulfato	$C_{40}H_{71}NO_{14}\cdot C_{12}H_{26}O_4S$	1 056.41	Acetona	
Etilsuccinato	Eritromicina-2′-(etil butanedioato)	$C_{43}H_{75}NO_{16}$	862.07	Polietilenglicol 400	Conserva sus propiedades hasta por 14 días; se recomienda mantenerla en contenedores oscuros para evitar cambios de coloración
Gluceptato	Eritromicina monoglucoheptonato	$C_{37}H_{67}NO_{13}\cdot C_7H_{14}O_8$	960.13	Agua y metanol; moderadamente solubles en acetona y cloroformo; prácticamente insolubles en éter	Mantiene su potencia hasta por 7 días en refrigeración
Lactobionato	Eritromicina mono(4-O–β–D-galactopiranosil-D-gluconato	$C_{37}H_{67}NO_{13}\cdot C_{12}H_{22}O_{12}$	1 092.24		Mantiene su potencia hasta por 14 días en refrigeración o por 24 h a temperatura ambiente
Estearato	Eritromicina octadecanoato	$C_{37}H_{67}NO_{13}\cdot C_{18}H_{36}O_2$	1 018.43	Metanol y éter	
Fosfato				Moderadamente soluble en agua, metanol y éter	Mantiene sus propiedades hasta por 3 días

Cuadro 15-3. CMI_{90} de la eritromicina contra algunos microorganismos

Microorganismo	CMI_{90}	Microorganismo	CMI_{90}
Aerobios grampositivos		Anaerobios gramnegativos	
Erysipelothrix rhusiopathiae	0.13	*Bacteroides nodosus*	0.25
Rhodococcus equi	≤0.25	*Fusobacterium necrophorum*	8
Staphylococcus aureus	0.25		
Streptococcus agalactiae	≤1	*Serpulina hyodysenteriae*	>128
Aerobios gramnegativos		Otros	
Actinobacillus pleuropneumoniae	8	*M. bovis*	0.5
		M.canis	128
Brucella canis	2	*M. hyopneumoniae*	128
Haemophilus somnus	2	*Ureaplasma spp.*	–
Moraxella bovis	–	*Leptospira spp.*	0.06
Pasteurella haemolytica	16		
P. multocida	16		

mento al ribosoma. Este mecanismo se encuentra bajo el control de un plásmido. En la mayoría de las poblaciones microbianas se presentan microorganismos mutantes altamente resistentes a la eritromicina. La resistencia es frecuente sobre todo entre los estafilococos, y es común su aparición en el curso de tratamientos prolongados con eritromicina. En consecuencia, ésta no se debe utilizar como medicamento único en la terapéutica de las infecciones graves por estafilococos. También se ha observado la aparición de neumococos resistentes a la eritromicina. Los microorganismos resistentes son enterobacterias, *Pseudomonas spp., Nocardia spp., Mycoplasma spp., Chlamydia psittaci, Mycobacterium spp., Proteus sp., Brucella abortus, Klebsiella pneumoniae, Aerobacter aerogenes* y *Salmonella sp.* La mayoría de las cepas de *E. coli* son resistentes.

Se puede producir resistencia a la eritromicina por medio de cultivos seriados, sin que ocurra resistencia cruzada con otros antibióticos.

Farmacodinámica

La eritromicina se enlaza a la subunidad de 50S del ribosoma, e interfiere en la formación de los complejos de inicio para la síntesis de la cadena peptídica. También puede interferir en la reacción de trasposición de los aminoácidos.

Se combina con la subunidad ribosómica de 50S y bloquea o disminuye la capacidad de unión del tRNA-fenil-alanina con los complejos ribosómicos, lo cual evita la polimerización de la fenilalanina hacia los sistemas acidopoliuridílicos de los ribosomas y las enzimas. De este modo la eritromicina inhibe la síntesis proteínica, con la producción de polipéptidos de cadena muy corta. La asociación entre la eritromicina y el ribosoma es reversible, y sólo se produce cuando la subunidad de 50S está libre de moléculas de ácido ribonucleico de transferencia (tRNA) portadoras de cadenas nacientes de péptidos.

Otros efectos

La eritromicina en dosis terapéuticas por la vía IV o VO ejerce una marcada influencia sobre el complejo motor migratorio del intestino delgado. En perros, la motilidad basal no retorna por horas, y la incidencia de vómito es alta. Se ha observado que la actividad GI proximal aumenta, mientras que la distal disminuye. En caballos se le usa como procinético GI posquirúrgico. La mayoría de los investigadores se inclinan a pensar que esto se debe a un efecto local sobre el sistema nervioso entérico y a un efecto agonista parasimpático gastrointestinal.

Farmacocinética

Absorción: la mayor parte de las eritromicinas orales están protegidas para evitar la degradación estomacal. El aumento del pH en intestino permite su absorción. No se han diseñado o preparado para liberación sostenida en animales, pero dado que son fármacos tiempo-dependientes, esto pudiera ser de utilidad clínica.

Al administrar la eritromicina por VO, se absorbe bien en la parte inicial del intestino delgado, y se difunde muy rápido hacia todos los tejidos. El pH ácido del estómago puede destruir la eritromicina base, pero con la introducción de nuevas sales como esterato o estolato se evitan estos problemas debido a que son más estables y tienen mayor biodisponibilidad. La presencia de grandes cantidades de alimento retrasa la absorción del antibiótico. El estolato de eritromicina se absorbe mejor cuando el paciente no ha recibido alimento. Dependiendo del tipo de sal de eritromicina la absorción se lleva a cabo de

forma distinta; por ejemplo, el fosfato y el estearato se disocian en el duodeno y se absorben como base libre; el estolato y el etilsuccionato se absorben en el duodeno en forma de éster e hidrolizados a base libre.

En aves puede administrarse por la mayoría de las vías, pero por cuestiones de manejo se prefiere la vía oral a través del agua de bebida. Debido a su alcalinidad la eritromicina se solubiliza muy bien en aguas freáticas alcalinas propias de los pozos de las granjas y se inactiva poco, lo que permite su llegada al TGI en forma activa y en cantidades adecuadas; sin embargo, en el trayecto del proventrículo a la molleja se ve afectada por la acidez, y finalmente se absorbe al llegar al intestino.

La absorción en caballos del estearato y el fosfato de eritromicina produce más rápidamente una $Cp_{máx}$ en comparación con las sales éster; un efecto contrario al observado en seres humanos. Al ser absorbido y alcanzar las concentraciones adecuadas en el suero, el antibiótico sufre una súbita reducción entre la cuarta y la sexta horas. Alcanza su nivel máximo en la segunda hora. Después de su administración en animales no rumiantes, produce valores sanguíneos adecuados. La administración por vía IM de eritromicina en dosis de 15 mg/kg produce concentraciones relativamente útiles de 8 a 9 h. En caballos, las dosis orales de 2 g/día dan por resultado valores séricos promedio hasta de 2 µg/mililitro.

Distribución: la eritromicina se distribuye hacia todo el organismo, y se concentra principalmente en hígado, pulmón y riñón; en cerebro y LCR es poco lo que se concentra. Tiende a difundirse bien hacia exudados mucopurulentos dado que éstos tienen pH ácido, pero ionizan al fármaco y disminuyen su efecto; esto explica por qué la eritromicina está indicada en enfermedades exudativas sólo acompañada de un mucolítico. En becerros, se ha encontrado que las concentraciones tisulares en pulmón llegan a ser hasta tres veces más altas que las plasmáticas durante 8-24 h después de la administración IM de eritromicina. En perros, el antibiótico cruza la barrera hematoencefálica y entra en el líquido cefalorraquídeo en cantidades muy pequeñas. Sin embargo, dicha concentración aumenta en caso de inflamación meníngea. Se distribuye en el semen y los líquidos prostático y vesical a razón de 33% de la concentración plasmática. Se difunde fácilmente hacia peritoneo, líquidos pleurales y placenta, en concentraciones terapéuticas. La vida media biológica de la eritromicina es de 1-3 horas.

Metabolismo: la eritromicina se concentra en el hígado; parte del antibiótico puede inactivarse por desmetilación y se excreta en grandes cantidades biológicamente activas por la bilis, en la cual los valores pueden ser 50 veces mayores que en sangre y una parte del fármaco se absorbe nuevamente hacia el intestino. En aves sufre un proceso de metabolismo hepático por desmetilación y presenta un ciclo enterohepático, por lo que 90% se elimina en heces y el resto por orina. Al absorberse, la eritromicina sufre el denominado efecto de primer paso, el cual se presenta una vez que el fármaco se absorbe en intestino delgado y pasa al sistema portahepático, que la lleva directamente a hígado, donde se metaboliza; cabe mencionar que todos los macrólidos siguen esta vía de metabolismo no importando la vía de administración. Se informa que existen diferencias en cuanto al metabolismo en aves; por ejemplo, en los pollitos recién nacidos la biotransformación es más lenta que en pollos de mayor edad o gallinas de postura, por lo que una vez más se recomienda no extrapolar datos aun entre animales de la misma especie.

Eliminación: se eliminan grandes cantidades de eritromicina en las heces. Sólo el 5% de la dosis administrada se excreta en orina. En cambio, el estolato de eritromicina se absorbe bien y se elimina en cantidades menores por bilis. En el ser humano, una concentración sérica de eritromicina de 2-4 µg/ml produce una concentración que excede de 100 µg/ml en la bilis. Esta gran concentración de antibiótico activo es suficiente para producir un efecto terapéutico contra infecciones biliares por grampositivos, que son raras. La excreción urinaria de eritromicina en forma activa es relativamente constante, ya que guarda relación directa con la magnitud y frecuencia de la dosis administrada. La eliminación de la eritromicina que se suministre por VO puede producir concentraciones más o menos altas en heces.

Indicaciones y dosis

La eritromicina es el macrólido más acidolábil; es muy inestable y sólo algunos ésteres son resistentes y pueden administrarse por vía oral. Únicamente las sales lactobiotonato y gluceptato de eritromicina pueden administrarse por vía IV; otro tipo de presentación debe administrarse por vía IM o VO. Se utiliza principalmente para el tratamiento de infecciones por grampositivos. La eritromicina y otros macrólidos se utilizan como una alternativa cuando el paciente es alérgico a la penicilina. Es útil en infecciones provocadas por: *Staphylococcus sp.*, *Streptococcus sp.*, *Corynebacterium sp.*, *Clostridium sp.*, *Listeria sp.*, *Bacillus sp.*, *Eysipelothrix sp.*, *Haemophilus sp.*, *Brucella sp.*, *Fusobacterium sp.*, *Pasteurella sp.*, *Borrelia sp.* y *Mycoplasma sp.*

Aves: debido a su solubilidad, la administración oral de eritromicina se realiza principalmente en la forma de sus sales estolato, estearato, tiocianato o fosfato (cuadro 15-4). El fosfato es más soluble que el tiocianato y resiste más el pH ácido de buche y molleja; una vez que llega al intestino delgado, se absorbe mejor y se concentra en tejidos hasta tres a cinco veces la concentración plasmática. Tiene gran afinidad por el material lipídico de la yema del huevo, desde donde se absorbe con lentitud hacia el saco vitelino; esto produce una distribución

Cuadro 15-4. Indicaciones y dosis de eritromicina en aves

Especie	Indicación	Dosis
Premezcla de tiocianato de eritromicina		
Pollos	Prevención de la coriza infecciosa	100 ppm/7-14 días
Pavos y pollos	Tratamiento de la enfermedad crónica respiratoria Profilaxis de la enfermedad crónica respiratoria	200 ppm 100 ppm
Polvo soluble de fosfato de eritromicina		
Pollos	Tratamiento de enfermedad crónica respiratoria o coriza infecciosa	11-39 mg/kg/día/7 días
Pavos	Prevención de enteritis	6.8-75 mg/ día/5-7 días

Nota: las dosis deben ajustarse dependiendo de la demanda de agua de la parvada.

constante hacia el organismo del pollito, por lo que es particularmente útil si se considera que ésta es la principal vía de infección por micoplasmas. Se ha encontrado que la concentración de eritromicina en la yema de huevo excede la concentración mínima requerida para inhibir los micoplasmas, la cual se informa es de 0.012 a 0.1 μg/ml; por ello es una excelente opción para su control. Por vía IM la dosis es de 20 mg/kg; si se aplica por nebulización se pueden alcanzar valores adecuados si se mantienen al menos durante 15 minutos.

El uso de las dosis en ppm deberá quedar restringido a pollitos recién nacidos con condiciones de manejo controladas. Cabe hacer mención que en animales de crecimiento y engorda las condiciones son muy variables y dependen en gran medida del clima de la zona, por lo que administrar fármacos en ppm no brinda dosis exactas debido a que el consumo puede variar al grado de llegar a ser excesivo en casos de calor extremo, por el aumento en el consumo de agua; en el caso contrario, con el frío, el consumo de agua puede ser mínimo, con el riesgo de subdosificar.

En el caso de la dosificación en ppm en el alimento, es importante recordar que las enfermedades cursan con estados de anorexia, lo que limitará la dosis consumida, o bien el animal caerá en el área de la subdosificación y la posibilidad de resistencia o baja eficacia. Más adelante se detallan las dosis más comunes de eritromicina.

Otros usos relevantes de la eritromicina han sido el tratamiento de los trastornos de patas en reproductoras o ponedoras y la inmersión de huevos incubables con el propósito de controlar el micoplasma. Al tratar reproductoras y ponedoras se debe administrar eritromicina por un mínimo de 10 días.

Bovinos: es preferible recurrir a la vía IM y evitar la vía gastrointestinal. Se recomienda administrar una dosis de 2.2-8.8 mg/kg/día vía IM para el tratamiento de neumonías bacterianas y para el complejo respiratorio bovino.

Para el tratamiento de la pasteurelosis se recomienda una dosis de 15 mg/kg/12 h. La inyección debe ser IM profunda. No debe administrarse por las vías IV o subcutánea.

Caballos: se prefiere administrar el fosfato o estearato de eritromicina por VO debido a que produce concentraciones sanguíneas favorables. Para el tratamiento de neumonía en potros por *Rhodococcus equi* se recomienda el estolato de eritromicina en dosis de 25 mg/kg/6 h; puede combinarse con 5 mg/kg de rifampicina, aunque si no hay peligro de resistencia, administrada sola tiene un efecto similar.

El gluceptato de eritromicina se recomienda para el tratamiento de infecciones en potros, a razón de 5 mg/kg/4-6 h por vía intravenosa.

Perros: la eritromicina está indicada para el tratamiento de pioderma por estafilococos, infecciones respiratorias provocadas por *Mycoplasma spp.* (ya que en estos sitios alcanza concentraciones favorables) y diarrea por *Campylobacter spp.*, aunque en este último caso no se elimina el microorganismo.

La eritromicina en tabletas puede ser útil en perros con pioderma, y se recomienda una dosis de 10-20 mg/kg/8-12 h. La suspensión de uso oral de estearato de eritromicina se recomienda en perros para el tratamiento de enteritis provocadas por *Campylobacter enteritis* a razón de 10 mg/kg/8 horas.

Cerdos: se ha utilizado para el tratamiento de la erisipelosis e infecciones respiratorias por *Streptococcus sp.* y *Pasteurella sp.*, y si se logra neutralizar el mal sabor, se puede usar para el control de la micoplasmosis.

Efectos adversos

En general, la administración por VO tiene los siguientes efectos adversos gastrointestinales: anorexia, náuseas, vómito y a veces diarrea, particularmente en equinos.

Al administrarse por vía parenteral se producen irritaciones temporales en el sitio de aplicación. En perros se ha demostrado que la administración IV de eritromicina produce un incremento en la actividad eléctrica y motora del estómago, con aumento de la motilidad gástrica que provoca contracciones, vómito y arcadas. En un estudio, 41% de los dueños de perros informaron que los animales presentaban vómito después de la administración de estearato de eritromicina. En bovinos y caballos puede producir diarrea intensa debido a que altera el equilibrio de la flora GI. Las concentraciones en leche pueden ser más altas que las séricas.

El estolato de eritromicina y la troleandomicina pueden producir hepatitis aguda colestática con fiebre e ictericia o mal funcionamiento hepático subclínico. Aunque esto ocurre raramente, es menester tener precaución con su empleo en pacientes con daño hepático previo. Es probable que ésta sea una reacción de hipersensibilidad específica desencadenada de manera repetida con el uso de los mismos medicamentos. Hasta 15% de los enfermos que reciben estos fármacos en dosis completas durante más de dos semanas pueden presentar pruebas anormales de funcionamiento hepático. Algunas de estas pruebas [transaminasa glutámica-oxalacética (TSGO) alta] pueden ser falsamente positivas, pero otras indican deterioro del funcionamiento hepático. La mayoría de los enfermos se recuperan por completo. En general, se ha observado poca toxicosis clínica tras el uso de la eritromicina. Aunque existen preparados para uso tópico en medicina humana, en veterinaria no se recomienda el uso local de eritromicina, porque en ocasiones produce sensibilización cutánea y su efecto es inferior al de otros antibióticos.

Interacciones

En algunos productos se encuentra la eritromicina en combinación con olaquindox, oxitetraciclina y furaltadona. En estos casos la asociación no parece ser antagónica, se le puede definir mejor como indiferente. El uso combinado con sulfonamidas y nitrofuranos en agua de beber no se contrapone porque ambos tienen pH similares y mecanismos de acción diferentes. La combinación de eritromicina con olaquindox o carbadox funciona debido a que la eritromicina actúa contra micoplasma y los otros contra gramnegativos, como *E. coli*. La eritromicina tiene sinergismo con la tetraciclina contra estreptococos y estafilococos, y posiblemente con la polimixina E. Sin embargo, es necesario aclarar que con algunas vitaminas, ampicilina, amoxicilina y penicilinas no hay compatibilidad química y puede producirse antagonismo. El uso combinado de eritromicina con ionóforos disminuye el consumo de alimento y por ende la ganancia de peso.

El estolato de eritromicina puede combinarse con rifampicina para el tratamiento de infecciones en potros. Es factible combinar el gluceptato de eritromicina con solución de NaCl y dextrosa al 5%. El lactobionato de eritromicina inyectable puede combinarse con solución de NaCl al 0.9% y lactato. Se ha observado que cuando se administra eritromicina con tilosina en cerdos se favorece la presentación de edema, prolapso anal y rectal. La eritromicina interfiere en el sistema microsomal hepático, y por ello puede aumentar peligrosamente las concentraciones plasmáticas de diversos depresores del SNC como carbamazepina, fenobarbital y donazepam. El uso conjunto de eritromicina con astemizol o terfenadina está contraindicado, debido a que incrementa el riesgo de cardiotoxicosis. La eritromicina puede inhibir el metabolismo de la carbamazepina y el ácido valproico, provocando concentraciones plasmáticas elevadas. Se ha informado que la eritromicina incrementa las concentraciones plasmáticas de ciclosporinas y puede aumentar el riesgo de nefrotoxicosis. No se recomienda utilizarla junto con midazolam, triazolam, fármacos potencialmente ototóxicos, warfarina y xantinas.

Se presenta antagonismo cuando se administra con fenicoles, lincomicinas, estreptograminas y otros macrólidos, ya que tienen el mismo mecanismo de acción.

Tiempo de retiro

No está permitido el uso de fosfato, tiocianato y tartrato en pavos y gallinas productoras de huevo para consumo humano, pues como se ha comentado tiende a acumularse. En países como Estados Unidos no está permitido el uso de eritromicina en vacas lecheras (cuadro 15-5).

Claritromicina

La claritromicina es un macrólido semisintético relativamente nuevo derivado de la eritromicina. Fue aprobada por la FDA como promotor del crecimiento en 1990. Es más estable que la eritromicina en medios ácidos. Su nombre químico es 6-*O*-metil-eritromicina (fig. 15-2); su fórmula condensada es $C_{38}H_{69}NO_{13}$, y tiene peso molecular de 747.95 Da. Es un polvo blanco opaco o cristalino. Es soluble en acetona, menos soluble en metanol y acetonitrilo, insoluble en agua y moderadamente soluble en buffer fosfatado con pH de 2-5. Es fotosensible y se recomienda almacenarla en lugares con temperatura de 15-30°C. Una vez preparada en solución, permanece estable hasta por 14 días y no debe refrigerarse. La claritromicina también se usa en medicina humana y es tolerada mejor que la eritromicina; tiene espectro más amplio que la eritromicina, y al igual que la azitromicina se concentra en leucocitos. Del mismo modo que muchos macrólidos, se considera que tiene capacidad inmunoestimulante.

Farmacodinámica

La claritromicina ejerce su acción antibacteriana uniéndose a la subunidad de 50S, con lo que inhibe la síntesis proteínica bacteriana.

Cuadro 15-5. Tiempo de retiro de la eritromicina en animales de abasto

Especie	Presentación	Tiempo de retiro	Condiciones de dosificación
Bovinos (carne)	Inyectable	6–14 días	2.2-8.8 mg/kg/día/no más de 5 días
Cerdos		7 días	2.2-6.6 mg/kg
Ovinos		3 días	2.2 mg/kg
Vacas lecheras		72 h	–
Pollos y pavos de engorda	Polvo soluble de fosfato de eritromicina	1 día	–
Pollo	Premezcla de tiocinato de eritromicina	2 días	200 ppm
		1 día	100 ppm

Espectro

Aunque el espectro de la claritromicina es similar al de la eritromicina, aquélla es más potente, con poca actividad contra *H. influenzae* y *Neisseria sp.* Se considera el macrólido más activo contra *Mycoplasma avium*. La CMI para *S. catharralis* es de 0.12 µg/ml, contra *Moraxella sp.* de 0.03 µg/ml, contra *Mycoplasma pneumoniae* de 0.001 µg/ml y contra *S. pyogenes* de 0.5 µg/ml, con efecto posantibiótico (EPA) de hasta 24 h. La mayoría de las cepas de estafilococos resistentes a meticilina y oxacilina son resistentes a la claritromicina.

Farmacocinética

Debido a que es muy estable en medios ácidos, la claritromicina es el macrólido de mejor absorción digestiva, lo que aumenta de 50 a 75% su biodisponibilidad oral en ayunas respecto a cuando se administra con alimento. La $Cp_{máx}$ se logra a las 2-3 h; se distribuye de manera amplia por el organismo, y la unión a proteínas plasmáticas es del 70%. Logra entrar en leucocitos y macrófagos, y parece tener un efecto inmunoestimulante. Cuando se administra por VO alcanza concentraciones tisulares dos a 20 veces mayores que las séricas. Penetra y se concentra en los macrófagos alveolares y polimorfonucleares. La claritromicina permanece en altas concentraciones en tejido pulmonar por más de 24 h después de la última dosis. Como todos los macrólidos sufre metabolismo de primer paso por su ciclo enterohepático, iniciado por su biotransformación vía citocromo P450 hacia un metabolito llamado 14-hidroxiclaritromicina, más activo que el producto original contra *H. influenzae* y *M. catharralis*. Se elimina en orina y heces. En perros tiene vida media más corta que la azitromicina, y hay poca información disponible de su uso en veterinaria.

Fig. 15-2. Fórmula estructural de la claritromicina.

Indicaciones y dosis

Estudios farmacocinéticos en perros sugieren que una dosis de 10 mg/kg/día es eficaz para infecciones diversas por grampositivos o por micoplasma, aunque no se han establecido regímenes de dosificación para un uso común.

Efectos adversos

En monos hembra gestantes a las que se administraron 150 mg/kg/día de claritromicina ocurrió pérdida embrionaria, la cual se atribuyó a fetotoxicidad directa. En conejas se presenta pérdida fetal con dosis de 33 mg/m^2, lo cual es equivalente a una dosis 17 veces mayor a la recomendada en humanos/día. No hay evidencia de que sea teratógena en conejos. En ratas se ha demostrado que puede provocar anormalidades cardiacas en dosis de 150 mg/kg/día administrada durante los días seis a 15 de la gestación. En monos se ha observado retraso en el crecimiento con dosis de 70 mg/kg/día VO, la cual produce concentraciones plasmáticas dos veces mayores de las que se producen en seres humanos. Dentro de la clasificación de fármacos que se aplican durante la gestación, se encuentra en la categoría "C". Se elimina en leche, pero no se ha estudiado su uso en vacas.

Oleandomicina

La oleandomicina es un antibiótico macrólido de 14 carbonos, aislado en 1954 a partir de *Streptomyces antibioticus*. Su fórmula condensada es $C_{35}H_{61}NO_{12}$ y tiene peso molecular de 687.87 Da (fig. 15-3). Es un polvo blanco poco soluble en agua y soluble en metanol, etanol, butanol y acetona. Existen el clorhidrato y fosfato de oleandomicina, que son más solubles en agua.

Farmacodinámica

En esencia es bacteriostática, aunque en ciertas condiciones puede ser bactericida. Su mecanismo de acción implica dos enzimas para inactivar la bacteria a nivel intracelular en los ribosomas; una de ellas es la peptidiltransferasa, la cual es inhibida también por cloranfenicol, eritromicina, lincomicina, pleuromutilina y espiramicina, razón por la cual no se presenta ningún beneficio con el uso combinado de estos fármacos. Es muy semejante a la eritromicina, tanto en espectro antibacteriano como en efectos colaterales. Uno de sus principales inconvenientes es el rápido desarrollo de resistencia bacteriana. Por lo general, cuando hay resistencia a la eritromicina ésta suele ser cruzada contra la oleandomicina.

Farmacocinética

Es muy estable en medio ácido, por lo que se absorbe muy bien por VO. Su distribución es amplia, excepto en el líquido cefalorraquídeo. Tiende a concentrarse en saliva. Se excreta por los riñones y la bilis.

Indicaciones y dosis

Su utilidad clínica está limitada al tratamiento de infecciones graves resistentes a otros antibióticos. Es activa en

O
H3C
CH3
OH
OCH3
H3C
CH3
OH
H3C
N
CH3
H3C
O
HO
O
CH3
O
H3C
O
O
OCH3
CH3
CH3
O
OH
CH3

Fig. 15-3. Fórmula estructural de la oleandomicina.

infecciones causadas por microorganismos grampositivos, tanto en hígado como en riñones. La CMI contra *S. faecalis* es de 2 μg/ml. Asimismo, se han observado excelentes resultados contra rickettsias. Está siendo valorada en aves, por lo que aún no se encuentra ningún producto en el mercado, pero se sugiere que una dosis de 20 ppm puede ser útil como promotor del crecimiento en el alimento de pollo de engorda, con un efecto similar al de la oxitetraciclina.

Se administra a razón de 1.5 a 2.5 mg/kg cuatro veces al día por VO en el ser humano, de donde se pueden extrapolar dosis para perro y gato en un primer acercamiento de uso en veterinaria.

Interacciones

No se recomienda combinarla con tiamulina, tetraciclinas, fenicoles ni otros macrólidos.

Troleandomicina

La troleandomicina es un derivado sintético triacetilado de la oleandomicina, aunque es menos potente que aquélla. Por lo demás, es muy semejante a la oleandomicina, excepto porque ésta produce con relativa frecuencia colestasis intrahepática. También se le denomina triacetil-oleandomicina. Se originó a finales del decenio de 1960 y es un macrólido de 14 átomos. Su nombre químico es oleandomicina triacetato éster. Tiene peso molecular de 813.98 Da y su fórmula condensada es $C_{41}H_{67}NO_{15}$. Es insípida, tiene pKa de 6.6 y es soluble en agua.

Farmacodinámica

Es muy parecida al de sus congéneres y estimula la inmunidad.

Espectro

Es útil en infecciones causadas por microorganismos grampositivos, tanto en hígado como en riñones. Asimismo, se han observado excelentes resultados contra rickettsias. Por lo general, cuando hay resistencia a la eritromicina ésta suele ser cruzada contra la troleandomicina.

Indicaciones

Su utilidad clínica está limitada al tratamiento de infecciones graves resistentes a otros antibióticos.

Interacciones

Puede deprimir el metabolismo de otros fármacos y llega a causar serias interacciones medicamentosas; dicha interacción se basa en el principio de la inactivación del citocromo P450, con el resultado de disfunción metabólica

que evita el metabolismo de otros fármacos, como los depresores del sistema nervioso central.

Roxitromicina

La roxitromicina es un macrólido de nueva creación derivado de la eritromicina a la que se añade una cadena alifática (fig. 15-4). Es estable en medios ácidos, por lo que no se destruye en estómago, buche y molleja, y se absorbe bien por vía digestiva.

Espectro

Es menos activa *in vitro* que la eritromicina contra la mayoría de los microorganismos, con excepción de *Legionella sp.* Inhibe muchas cepas de *Mycoplasma sp.* a concentraciones de 0.4 μg/ml. Es igual o más activa que la eritromicina contra gramnegativos pero es varias veces mas activa frente a microorganismos como *Vibrio sp., Campylobacter sp., Moraxella sp., Brucella sp., Pasteurella sp.* y algunas enterobacterias como *E. coli, Salmonella, Shigella sp.* y *Yersinia sp.*

Farmacocinética

Tiene biodisponibilidad de 70% y vida media de 12 h, lo que permite administrarla una vez al día.

Indicaciones y dosis

Aves: representa una alternativa para tratar empíricamente neumonías ocasionadas por patógenos típicos y atípicos. No se ha establecido una dosis pero se puede iniciar con 150-300 ppm en el alimento, o 5 mg/kg en el agua. Falta experiencia clínica en veterinaria, pero podría ser una excelente opción para tratar infecciones respiratorias, principalmente las causadas por grampositivos y micoplasmas. En ensayos experimentales hemos encontrado eficacia elevada en el tratamiento de neumonías en becerros a dosis de 20 mg/kg/3 días por vía intramuscular.

Macrólidos de 15 átomos de carbono

Azitromicina

La azitromicina es un macrólido con 15 átomos de carbono derivado semisintético de la eritromicina. Se clasifica como macrólido azálido, que junto con otro tipo de macrólidos y estreptograminos comparte el mismo mecanismo de acción. Es más estable que la eritromicina en medios ácidos. Se usa en medicina humana y tiene algunas ventajas sobre su precursora en el tratamiento de infecciones en animales, incluyendo una mejor absorción cuando se administra por VO, vida media prolongada y amplio espectro. Su nombre químico es 1-oxa-6-azaciclopentadecano-15-1,13-[(2,6-didesoxi-3-*C*-metil-3-*O*-metil-α-L-*ribo*hexopiranosil)oxi]-2-etil-3,4,10-trihidroxi-3,5,6,8,10,12,14-heptametil-11-[[3,4,6-tridesoxi-3-(dimetilamino)-β-D-*xilo*hexopiranosil]oxi]-dihidrato-[2*R*,2*R**,*S**,4*R**,5*R**,8*R**,10*R**,11*R**,12*S**,13*S**,14*R**] (fig. 15-5). Su fórmula química es $C_{38}H_{72}N_2O_{12}2H_2O$, con peso molecular de 785.02 daltones.

Farmacodinámica

Se une a la peptidiltransferasa del rRNA de 23S. Existen diferencias en cuanto a afinidad y número de unión en

Fig. 15-4. Fórmula estructural de la roxitromicina.

Fig. 15-5. Fórmula estructural de la azitromicina.

los ribosomas, lo que determina la intensidad de su efecto (el cual puede ser bacteriostático o bactericida), e incluso en la acción que ejercen en cuanto a las cepas bacterianas que han adquirido resistencia a otros macrólidos.

La azitromicina se concentra en el citoplasma de células fagocíticas y dicha concentración es varias veces superior a la plasmática; es esta característica lo que le permite llegar al sitio de infección por migración leucocitaria sin interferir con su actividad bactericida. Se libera de los tejidos infectados en tejidos cercanos vía leucocitos. Aunado a su efecto bacteriostático o bactericida, tiene un efecto antiinflamatorio, al reducir la liberación de citocinas.

Espectro

Su actividad contra los estafilococos es similar a la propia de la eritromicina. Las CMI se alcanzan más fácilmente cuando el fármaco se administra en un medio alcalino (pH 8). Es más eficaz que la ertitromicina frente a grampositivos, *H. influenzae* y *Campylobacter sp.* Es muy activa contra *Moraxella sp., Chlamydia sp., Mycoplasma sp., Legionella sp.* y *Mycobacterium avium*; tiene buena actividad contra *Bacteroides sp.* y anaerobios grampositivos. Presenta un efecto predominantemente tiempo-dependiente, con un efecto posantibiótico de 8 h o más.

Resistencia

La resistencia bacteriana generada a macrólidos no siempre es cruzada con azitromicina, ya que su mecanismo de acción presenta diferencias sutiles. El mecanismo de resistencia consiste en una bomba activa de expulsión del fármaco en la bacteria que no afecta a los macrólidos de 16 átomos; otro mecanismo de resistencia es la producción de enzimas desactivadoras.

Farmacocinética

En aves se ha utilizado experimentalmente por VO ya sea en el agua de bebida o en el alimento, sin que la presencia de alimento interfiera en su absorción. Alcanza el mayor valor tisular de manera proporcional con la dosis, a diferencia de los macrólidos en general, así como en células fagocíticas y fibroblastos; sin embargo, no llega al líquido cefalorraquídeo.

La biodisponibilidad es de 58% en gatos, >90% en perros y de 39 a 56% en cabras. Las concentraciones tisulares llegan a ser hasta 100 veces mayores que las plasmáticas, y en leucocitos, de 200 a 300 veces mayores. Por ello es entendible que su efecto posantibiótico sea significativo. Se metaboliza en hígado por medio de la enzima CYP3A4. Presenta un ciclo enterohepático y sigue el metabolismo de primer paso. Se elimina principalmente por heces y menos por orina.

En gatos se distribuye bien, aunque lentamente, en la mayoría de los tejidos. Se producen concentraciones tisulares altas. En un estudio se demostró que en pulmón, fémur, ojo, piel y tejido cerebral se concentra la mayor parte de la azitromicina, aun 72 h después de haberse administrado.

En perros, una dosis única de azitromicina produce concentraciones titulares altas; la relación tejido-plasma es de 100 a 1; la concentración en ojo y cerebro excede a las plasmáticas en una relación de 20 y 1.2 respectivamente.

En potros, la concentración pico en leucocitos polimorfonucleares llega a ser de 27.3 μg/ml, mientras que las concentraciones plasmáticas son de 0.72 μg/ml después de una dosis oral de 10 mg/kg. El fármaco persiste en polimorfonucleares hasta por 120 h, mientras que en plasma sólo se llega a detectar hasta las 24 h luego de su administración.

Efectos adversos

Tiene menos efectos gastrointestinales que la eritromicina. En ratas y ratones hembras a los que se administró azitromicina a razón de 200 mg/kg/día, no hubo evidencia de decremento de la fertilidad. Según la clasificación de la FDA de fármacos que se administran durante la gestación en seres humanos, la azitromicina se encuentra en la categoría B.

Interacciones

En combinación con rifampicina es útil en casos de neumonía producida por *R. equi.*

Macrólidos de 16 átomos de carbono

Tilosina

La tilosina (tilosina A) es un antibiótico del grupo de los macrólidos, obtenido a partir de una cepa de *Streptomyces fradiae*, que se desarrolló especialmente para veterinaria. La tilosina es una mezcla de varias moléculas: factor A, tilosina B (desmicosina), tilosina C (macrocina) y tilosina D (relomicina), que son productos metabólicos obtenidos también a partir de *Streptomyces fradiae* y representan al menos 95% del compuesto; se sabe que los micoplasmas aviares son altamente sensibles al factor A, por lo que a través del procesamiento y fermentación específica se puede obtener más de esta molécula. Por esta misma razón existen diferencias notables entre proveedores de este principio activo. La tilosina posee un anillo lactona macrocíclico de 16 átomos. Su nombre químico es (10*E*,12*E*)-(3R,4S,5S,6R,8R,14S,15R)-14-[(6-desoxi-2,3-di-*O*-metil-β-D-alopiranosil)oximetil]-5-{[3,6-didesoxi-4-*O*-(2,6-didesoxi-3-C-metil-α-L-ribo-hexopiranosil)-3-dimetilamino-β-D-glicopiranosil]oxi}-6-formilmetil-3-

hidroxi-4,8,12-trimetil-9-oxoheptadeca-10,12-dien-15-olido (fig. 15-6). Su fórmula condensada es $C_{46}H_{22}NO_{17}$. Es un polvo de color blanco a amarillo opaco con pKa de 7.1 y peso molecular de 916.14 Da. Cuando el pH es ácido (menos de 4.5) se degrada convirtiéndose a desmicosina. Es soluble en agua e insoluble en metanol, etanol, acetona, cloroformo y éter. Se combina con minerales o ácidos orgánicos para producir sales más solubles (algunos ejemplos son el tártaro y el fosfato), con lo que se modifican algunas de sus propiedades. El tartrato de tilosina es soluble en agua, estable en medios ácidos y puede administrarse sin capa entérica. Para evitar la precipitación de la tilosina inyectable, no debe mezclarse con otros productos. La premezcla de fosfato de tilosina no debe contener más de 2% de bentonita.

Espectro

La tilosina es activa contra grampositivos, y en especial sobre *Mycoplasma gallisepticum* S6. También actúa sobre algunos gramnegativos. Por lo general, los microorganismos resistentes a la tilosina también lo son a la eritromicina. Las bacterias susceptibles a la tilosina son:

Cerdos: *Mycoplasma hyopneumoniae, Bordetella bronchiseptica, Staphylococcus aureus* y *Erysipelothrix rhusiopathiae*, entre otras.

Bovinos: *Klebsiella sp., Pseudomonas sp., Streptococcus sp., Salmonella sp., Herella sp., Pasteurella multocida, Fusobacterium, Corynebacterium pyogenes, Streptococcus hemolyticus*, etcétera.

Perros: *Pasteurella sp., Staphylococcus sp., Leptospira sp.* y *Mycoplasma sp.*

Aves: *Mycoplasma gallisepticum* y *meleagridis*, y *Coccidia* (*E. tenella*). Además actúa sobre *Diplococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes, Corynebacterium diphtheriae*, los géneros *Clostridium sp., Neisseria sp., Haemophilus sp., Treponema sp., Rickettsia sp.*, virus y *Entamoeba histolytica.*

Las CMI para algunos microorganismos de aves son:

- *Mycoplasma gallisepticum*: 0.05-0.11 μg/ml
- *Mycoplasma sinoviae*: 0.097-0.1 μg/ml
- *Pasteurella multocida*: 25-50 μg/ml
- *S. pyogenes*: 0.1-0.2 μg/ml
- *Erysipelothrix insidiosa*: 1 μg/ml
- *S. aureus*: 0.39-1.59 μg/ml

Se informa que presenta un efecto posantibiótico supresor de la virulencia que afecta incluso bacterias flageladas como *P. mirabilis* y *P. aeruginosa* hasta por seis horas.

Resistencia

Los microorganismos desarrollan poca resistencia, y cuando llega a presentarse ocurre sobre todo con *Staphylococcus aureus*, debido al empleo indiscriminado de este antibiótico. En cuanto a *Mycoplasma gallisepticum*, se desarrolla resistencia cruzada en forma variable con espiramicina, eritromicina, lincomicina y espectinomicina.

Farmacocinética

El tartrato se absorbe con suma facilidad en el aparato digestivo de gallinas, pavos y cerdos; en contraste, el fosfato de tilosina se absorbe considerablemente menos.

Aves y cerdos: esta sal se puede aplicar por vía SC y también puede darse en el agua de bebida. Es posible mezclar la sal fosfato con el alimento del cerdo, aunque su absorción es más limitada. En aves, una vez absorbida se distribuye rápidamente a hígado, pulmones, tráquea, sacos aéreos, ovario, músculo y riñón, y se excreta en grandes cantidades a través de la bilis; además se concen-

Fig. 15-6. Fórmula estructural de la tilosina.

tra mucho en ciego, recto y heces. Después de administrarla en dosis de 10 mg/kg VO, la concentración sérica es de 0.15 μg/ml a la hora, de 2.39 μg/ml a las 2 h, de 0.34 μg/ml a las 6 h, de 0.20 μg/ml a las 8 h y ya no se detecta a las 24 h. Las concentraciones tisulares en pulmón son de 0.7 μg/ml en la primera hora, 2.62 μg/ml a las 2 h, 1.05 μg/ml a las 6 h, 0.89 μg/ml a las 12 h y 0.7 μg/ml a las 24 h. En ovario las concentraciones son de 0.95 μg/ml a los 30 min, 0.82 μg/ml a las 2 h y 2.07 μg/ml a las 6 h. Al administrar por VO una dosis de 10 mg/kg el fármaco presenta Vd de 0.85 L/kg con $T_{1/2}$ de 2.07, y la $Cp_{máx}$ es de 1.2 μg/ml. La tilosina es menos disponible que la tiamulina.

Caprinos: la vida media plasmática de la tilosina, después de su aplicación IM, es de 4-5 h; la máxima concentración plasmática se logra en una hora.

Perros: aplicada por vía IM en una sola dosis, se calcula una vida media de 54 min y ya no se detecta a las 4½ horas.

El Vd en perros y bovinos es de 1.7 y 1.1 L/kg, respectivamente. Se une a las proteínas plasmáticas en 40% y tiene alto grado de liposolubilidad. Por tanto, muestra amplia distribución en los líquidos corporales y en los tejidos.

A pesar de que se metaboliza en gran proporción, casi siempre se encuentran en los tejidos concentraciones mayores del compuesto original y no de los metabolitos. Cuando se administra VO, se elimina principalmente por heces en forma de tilosina A, D y dihidrodesmicosina. Una parte menor se elimina por vía renal. Sin embargo, también se elimina por la leche en altas concentraciones, dado que se ha detectado ésta en una proporción de 5:1 respecto al suero. Cuando se administra vía IM, la mayor parte del fármaco se encuentra en riñón y en el sitio de inyección, pero cuando se administra VO se encuentra en hígado.

Indicaciones y dosis

La tilosina es un macrólido utilizado amplia y exclusivamente en medicina veterinaria. En aves, la sal tartrato muestra una rápida y mejor absorción en intestino cuando se administra en el agua de bebida; si se usa en premezcla se prefiere el fosfato, que es más estable en el alimento, pero cabe aclarar que la absorción es menor y para un efecto terapéutico se debe aumentar considerablemente la concentración. Para aplicarla por vía IM o SC es mejor el tartrato, a pesar de que puede provocar irritación y dolor temporal en la zona de aplicación.

La aplicación de tilosina con propósitos terapéuticos, por ejemplo en aborto enzoótico en ovejas y neumonía en corderos y becerros, se realiza en dosis de 5 a 10 mg/kg cada 24 h por tres días por vía intramuscular.

En gallinas y pavos, en caso de micoplasmosis se recomienda administrar una dosis de 0.5 g/L del agua de bebida durante el tiempo que sea necesario, y de 0.55-0.63 g/L del agua de bebida como profilaxis en codornices. En gallinas, se administra por vía SC 1 ml/kg de peso de una solución de 200 mg/ml, dependiendo de la gravedad de la infección.

En lechones, se deben dar 50 mg/kg por VO durante 10 días en el tratamiento de la micoplasmosis grave, considerando que el consumo de alimento disminuye en animales enfermos hasta en 50%. También se puede adicionar tilosina al alimento de cerdos, aves y bovinos, a razón de 100 g a 1 kg/ton. Se considera que con esta dosis no se rebasa el nivel de tolerancia establecido para la tilosina en productos de origen animal (ADI).

Además:

- Es útil la administración de tilosina después de aplicar inmunizaciones o de cualquier tipo de estrés.
- Cuando se utiliza para el tratamiento de la disentería porcina, el tratamiento debe complementarse con alimento y agua medicada.
- La dosis $letal_{50}$ (DL_{50}) en el cerdo es de 5 g/kg por VO y de 1 g por vía IM.
- La dosis $letal_{50}$ (DL_{50}) en la rata y el ratón es de 600 mg/kg por vía IV y de más de 500 mg/kg por VO.

En el cuadro 15-6 se presenta más información sobre el uso de la tilosina.

Efectos adversos

Se considera que la tilosina es un fármaco relativamente seguro. Sin embargo, dependiendo del preparado puede provocar inflamación y dolor en el sitio de inyección. Se menciona el desarrollo de reacciones alérgicas, edema y prolapso rectal en algunos animales, pero son poco frecuentes. En cerdos se presentan diarrea, eritema y prurito. Se informa que en caballos produce diarrea que llega a ser letal. La administración IV de tilosina en bovinos puede provocar choque, disnea y depresión.

En aves el margen de seguridad es muy amplio; en esta especie las dosis máximas son de 2.1 g/kg de tilosina base y de 5.4 g/kg por VO de tilosina tartrato; por vía IM se requiere una dosis mayor de 220 mg/kg/día por más de 30 días para que se observen efectos neurológicos.

Interacciones

Se ha utilizado la combinación de tilosina-sulfonamida (sulfacloropiridazina, sulfamonometoxina, etc.)-trimetoprim para el tratamiento de infecciones respiratorias, y se ha demostrado que esta combinación es al menos complementaria. Puede encontrarse con gentamicina en preparados inyectables para ampliar el espectro. El tartrato de tilosina puede combinarse con amortiguadores del pH como $MgCl_2$, ácido ascórbico y analgésicos (p. ej., lidocaína) para reducir sus efectos cuando se aplica

Cuadro 15-6. Dosis de tilosina

Especie	Indicaciones	Dosis
Tilosina en tabletas		
Perros y gatos	Metritis, neumonías, neumonítis o traqueobronquitis	5.5-11.25 mg/kg/6 h
Perros	Colitis crónica	Misma dosis durante 7-14 días
Tilosina inyectable		
Bovinos	Neumonía bacteriana, complejo respiratorio bovino, difteria, metritis y piodermatitis	20 mg/kg/día
Cerdos	Neumonía bacteriana, erisipela, artritis porcina o disentería porcina*	10 mg/kg/día
Perros y gatos	Se aplica por vía IM en afecciones de las vías respiratorias superiores, otitis externas, metritis, leptospirosis e infecciones secundarias producidas durante el curso de una afección viral	IM: 2 a 10 mg/kg/día/3 días. Es necesario continuar la terapéutica si no hay respuesta
Ovinos	Infecciones por vibrios	IM:* 400 mg/día/2 días (se logra controlar el brote en 10 días)
Premezcla de fosfato de tilosina		
Bovino	Profilaxis de abscesos hepáticos	8-10 ppm/día
Pollos	Para mejorar la eficiencia alimenticia Tratamiento de la enfermedad crónica respiratoria • gallinas de postura • pollo de engorda • pollos de reemplazo	4-50 ppm 20-50 ppm 0.8-1 kg/ton (1 kg/ton y volver a medicar a las 24-48 h)
Cerdos	Tratamiento de la rinitis atrófica Para mejorar la eficiencia alimenticia y como promotor de crecimiento Profilaxis y tratamiento de la enteropatía proliferativa porcina Profilaxis de la disentería porcina Tratamiento de la disentería porcina	100 ppm 10-40 ppm 100 ppm/3 semanas 100 ppm/3 semanas y posteriormente 40 ppm 40-100 ppm
Tartrato		
Cerdos	En el agua de bebida para la prevención de enteritis por *Vibrio sp.* Se puede aplicar por vía IM en el tratamiento de erisipela, neumonías, disenterías y rinitis atrófica	1 a 2 g/4 L de agua 8 mg/kg
Pavos y pollitos de 1 día a 4 semanas	Se emplea como coadyuvante en el tratamiento de la sinusitis infecciosa y para prevenir sus formas infecciosas. Es eficaz en la terapéutica y prevención de micoplasmosis	0.55 g/L
Codornices	Previene la mortalidad temprana	0.63 g /L
Aves	También se puede utilizar como desinfectante contra *M. gallisepticum* en la cama de las aves Para reducir el número de oocistos de *Eimeria tenella*	55 ppm 400-800 ppm en el alimento

*Tartrato de tilosina inyectable.

por las vías IM o SC. En combinación con tetraciclinas tiene efecto sinérgico contra *Pasteurella sp.* Junto con dihidroestreptomicina hay adición de efectos, ya que la tilosina actuará en contra de micoplasma y otras bacterias susceptibles y la dihidroestreptomicina contra bacterias como *E. coli* y otros anaerobios gramnegativos.

Tiempo de retiro

En el caso de pavos y aves de postura se deben esperar cinco días para consumo humano después de administrar la tilosina. Los cerdos no se deben sacrificar en un lapso de cuatro días si se empleó la VO (cuadro 15-7). Las vacas lactantes se deben retirar de la línea de ordeña durante 120 h para evitar el consumo de la leche por el ser humano, ya que en la leche hay una elevada concentración desde el principio.

Aunque se la usa para el tratamiento de la mastitis por grampositivos, la tilosina inyectable no está permitida en vacas productoras de leche ni en becerros prerumiantes. Cuando se administra a vacas una dosis de 17.6-20 mg/kg/5 días por vía IM, se pueden encontrar residuos aun después de tres días y hasta los cinco días. Las concentraciones en leche pueden ser más altas que las séricas. En vacas libres de mastitis, la tilosina se distribuye hacia la leche, donde alcanza concentraciones terapéuticas, y aumenta su afinidad cuando disminuye el pH.

La tilosina no debe administrarse en gallinas de postura para plato, porque el huevo puede adquirir concentraciones altas del antibiótico y tendría que retirarse de la colecta por más de cinco días, además de que las gallinas no se deben inyectar por vía IM cinco días antes del sacrificio. En el caso de los pavos se menciona que el tiempo de retiro es de cinco días. Por vía parenteral, los preparados de tilosina aplicados a bovinos y cerdos tienen un tiempo de retiro de 21 días. Este periodo aplica cuando se da un tratamiento máximo de cinco días en bovinos y de tres días en cerdos.

Cuadro 15-7. Tiempo de retiro de la tilosina en cerdos y pollos

Especie	Dosis de premezcla	Tiempo de retiro
Cerdos	10-100 ppm	0
	>44 ppm	0
	110 ppm	2 días
Pollos	800-1 000 ppm	5 días

Espiramicina

La espiramicina es un macrólido producto de la fermentación de *Streptomyces ambofaciens.* Es ligeramente soluble en agua y en la mayoría de los solventes orgánicos. Tiene pKa de 8.2. Sus sales son embonato, hexanodionato, espiramicina I triacetato, espiramicina II, espiramicina II diacetato, espiramicina III y espiramicina III diacetato. Tiene una estructura química especial que le confiere mínima resistencia cruzada con otros macrólidos (fig. 15-7).

Farmacodinámica

La espiramicina bloquea la síntesis proteínica actuando a nivel ribosómico por bloqueo de la enzima peptidiltransferasa. Los macrólidos de 16 carbonos poseen una miasacarosa que les confiere mayor actividad contra bacterias

Fig. 15-7. Fórmula estructural de la espiramicina.

como *E. coli.* Se unen progresiva y fuertemente a varios tejidos, lo que les permite alcanzar niveles intracelulares con un efecto bacteriostático primero y bactericida posteriormente superiores a los de otros macrólidos. La particularidad más interesante de la espiramicina es la solidez con que se une a los ribosomas bacterianos. Las elevadas concentraciones tisulares que se logran con su aplicación crónica le proporcionan un efecto bactericida incluso contra bacterias de reproducción de fase lenta. Llega al interior de macrófagos polimorfonucleares, los que al migrar a las zonas infectadas por el mecanismo de defensa propio del organismo llevan consigo al fármaco, lo que contribuye al proceso de acumulación de éste en el sitio de infección y facilita la completa eliminación del patógeno.

Espectro

Es activa contra grampositivos y rickettsias. Además de sus propiedades antibióticas, se le ha utilizado como promotora del crecimiento, aunque en muchos países no se le acepta como tal por sus largos periodos de retiro. Presenta resistencia cruzada con la eritromicina. Las CMI contra *Mycoplasma sinoviae* en cepas control y de campo son de 0.312 a 0.625 μg/ml; estos valores se alcanzan fácilmente en los tejidos.

Farmacocinética

Al administrarse por VO se absorbe por completo y se distribuye a la mayoría de los tejidos. La biodisponibilidad VO en rumiantes es limitada. En aves se administra por VO y se absorbe con rapidez, se distribuye de manera extensa en los tejidos y se concentra principalmente en hígado, pulmón, oviducto, huevo, riñón, ganglio, intestino y bilis. La presencia de alimento no modifica su biodisponibilidad en aves. Su acumulación en macrófagos le proporciona un efecto posantibiótico (EPA) prolongado no correlacionado con la concentración plasmática. Después de su absorción, una parte del fármaco se convierte en neospiramicina por acción del ácido gástrico, pero su actividad antibacteriana no difiere. Se metaboliza en el hígado; se elimina principalmente por la bilis y sólo el 3% por la orina.

Indicaciones y dosis

Su espectro es similar al de otros macrólidos. No es eficaz contra micoplasma al inicio de su dosificación, pero al acumularse su efecto se hace evidente.

Bovinos, ovinos y caprinos: puede utilizarse para el tratamiento de la pleuroneumonía contagiosa en dosis de 25 mg/kg vía IM. Debe evaluarse para el tratamiento de la mastitis, debido a que produce residuos prolongados que limitan su aplicación práctica. Se menciona que puede administrarse durante la gestación para prevenir el aborto por *Toxoplasma spp.*, en dosis de 100 mg/kg por vía oral.

Puede ser útil para el tratamiento de la queratoconjuntivitis en ovinos, en dosis de 20-30 mg/kg por vía IM, y puede repetirse a los cinco a 10 días.

Debido a que persiste en los tejidos por un tiempo prolongado y a las concentraciones elevadas que alcanza, algunos investigadores sugieren que puede ser útil para el tratamiento de la metritis en vacas y borregas. En cerdos y aves tiene las mismas aplicaciones que la tilosina.

Cerdos: útil como promotor del crecimiento, en el tratamiento de la rinitis atrófica, para el control de la disentería porcina y el tratamiento de erisipela, entre otros.

Aves: por VO es útil en el control de infecciones por *Mycoplasma sp.* y espiroquetosis. La dosis es de 100-200 mg/kg, la cual al administrarse por más de 30 días abate drásticamente al micoplasma, aunque por regla general se recomienda administrar 25-50 mg/kg cada 12-24 h por VO o IM. Como promotor del crecimiento la dosis es de 10 ppm, aunque es prudente evitar esta aplicación por la posible generación de resistencias y la persistencia de residuos. Las aves tratadas con este antibiótico muestran mejor ganancia de peso, marcada reducción de la mortalidad y ausencia de lesiones por micoplasma. Con esta dosis, la espiramicina muestra una activa penetración en los tejidos del oviducto de las gallinas ponedoras, logrando concentraciones en la albúmina del huevo de 1-20 μg/ml, razón por la cual está indicada para prevenir la transmisión vertical del micoplasma. Sin embargo, se deberá tener especial cuidado con los residuos cuando se tratan gallinas ponedoras de huevo para plato, ya que se acumulan en grandes cantidades tanto en la clara como en la yema.

Interacciones

El adipato de espiramicina se encuentra en combinación con flumetasona, neomicina, cloxacilina, etcétera.

Tiempo de retiro

La espiramicina puede encontrarse en leche, y algunos estudios mencionan que es el macrólido que produce residuos más persistentes. A continuación se presentan algunos ejemplos:

- Con una sola dosis de 20 mg/kg vía IM se detectan concentraciones de residuos >2.5 μg/ml hasta 120-144 h después.
- Se menciona que al administrar una dosis de 30 mg/kg por vía parenteral en becerros, el fármaco tiende a concentrarse en hígado, riñón, músculo y grasa. En riñón, estos residuos persisten hasta por 28 días.

- Al administrar una dosis menor (25 mg/kg/7 días) por VO en becerros, se encontraron residuos en hígado y riñón, los cuales disminuyen hasta 0.1 ppm a los 24 días de finalizar el tratamiento; en contraste, no se detectan los residuos en músculo y grasa a los tres días.
- En pollos, al administrar una dosis de 300 mg/kg de alimento los residuos disminuyeron hasta 0.02 ppm a los ocho días.
- En cerdos, el nivel máximo de residuos (0.3 ppm) se encuentra en hígado y riñón a los 10 días postratamiento.

Josamicina

La josamicina es un antibiótico macrólido que se aisló en Japón en 1964 a partir de *Streptomyces narvonensis*, variedad *josamyceticus*. Su nombre químico es leucomicina V3-acetato-4B-(3-metilbutanato) (fig. 15-8). Se le conoce también como leucomicina A3. Su fórmula condensada es $C_{42}H_{69}NO_{15}$, tiene peso molecular de 828.01 Da y pKa de 7.1. Es soluble en metanol, etanol, acetona, cloroformo y etilacetato. Es prácticamente insoluble en agua. Gracias a su estructura química es muy superior a la eritromicina, y aunque presenta similitudes con otros macrólidos pudiera considerarse más eficaz.

Farmacodinámica

Después de penetrar la pared bacteriana se une a la subunidad ribosómica de 50S e inhibe la síntesis proteínica, bloqueando la unión del tRNA con los complejos ribosómicos y evitando la polimerización de la fenilalanina. Además de su efecto bacteriostático o bactericida a concentraciones elevadas tiene un efecto inmunoestimulante, y se ha informado que produce activación de las células de defensa del tipo de polimorfonucleares, macrófagos genéricos y alveolares; esta activación se basa en el estímulo de la quimiotaxis y una mayor destrucción de los patógenos por los fagocitos, que parecen actuar mejor en contra de microorganismos que ya fueron expuestos a la josamicina; este efecto se presenta en micoplasmas, por lo que se logra un control rápido y eficaz de estos patógenos.

Espectro

Al igual que todos los macrólidos actúa contra grampositivos, algunos gramnegativos, micoplasmas y clamidias. Algunos microorganismos susceptibles son *Streptococcus pyogenes, Corynebacterium diphtheriae, Neisseria meningitidis, Staphylococcus aureus* y *Bacteroides fragilis.*

Farmacocinética

La josamicina se compone de una cadena glucosídica que le confiere protección contra ácidos digestivos, permitiendo que se absorba en intestino hasta un 80%. La absorción es muy rápida, lo que permite que en un promedio de 2 h se alcance una $Cp_{máx}$ elevada. La josamicina base y el propionato se absorben bien en las vías GI, y en comparación con la eritromicina son más estables en medios con pH ácido. Su administración con el alimento retarda su absorción, pero en el caso del propionato, la biodisponibilidad es mayor. La biodisponibilidad después de su administración VO e IM es de 35 y 28%, respectivamente. El 15% del fármaco se une

Fig. 15-8. Fórmula estructural de la josamicina.

a las proteínas plasmáticas. En aves, la concentración en tejido pulmonar y paredes de sacos aéreos es hasta dos veces la que se alcanza en plasma. Es un fármaco cuyo efecto depende de su concentración, y tiene un efecto posantibiótico marcado. El volumen aparente de distribución después de administrar por VO es de 2.8 L/kg, y su índice de depuración es de aproximadamente 12 ml/kg/h. Se detectan valores séricos máximos (0.65 μg/ml) a la hora de administrar una dosis de 500 mg por VO; se concentra en la mayor parte de los tejidos y líquidos corporales, se metaboliza en hígado hasta un 40% y se han identificado por lo menos cuatro metabolitos con alguna actividad antibacteriana que incluyen derivados hidroxilados y deisovaléricos. Este último es el principal metabolito encontrado en orina (96%). Se excreta principalmente por la bilis, menos del 20% de una dosis administrada VO se elimina por la orina sin cambios, su vida media de eliminación es de 1-2 h y tiene un ciclo enterohepático que limita su biodisponibilidad sistémica.

Indicaciones y dosis

Además de su efecto antibiótico también tiene un importante efecto antipirético. Es bacteriostática o bactericida, dependiendo de la dosis y del microorganismo implicado.

Aves: tiene buen sabor y puede administrarse en el agua de bebida o el alimento para prevenir y tratar enfermedad crónica respiratoria, sinusitis, sinovitis y artritis causada por micoplasma. La dosis recomendada en pollitos recién nacidos y reproductoras es de 20 mg/kg/5 días.

Aves y cerdos: la josamicina se utiliza en el tratamiento y prevención de la enfermedad crónica respiratoria en aves y cerdos provocada por *Mycoplasma hyopneumoniae* y otras bacterias grampositivas. La dosis indicada es de 20 mg/kg/3-5 días VO en el agua de bebida o el alimento.

Efectos adversos

Los efectos tóxicos o colaterales más comunes son náusea, dolor epigástrico y diarrea. A diferencia de la eritromicina, la josamicina genera un leve o nulo efecto sobre la actividad contráctil de estómago e intestino delgado; en este sentido, la josamicina induce menores signos de alteración gastrointestinal que la eritromicina, incluyendo vómito, calambres, etcétera.

La josamicina se ha relacionado con un incremento significativo de los valores plasmáticos de la ciclosporina, así como con un aumento de las cifras de las pruebas de funcionamiento hepático.

Interacciones

Existe la combinación de josamicina con trimetoprim para aves, la cual tiene efecto contra *E. coli*, *Mycoplasma sp.* y *Salmonella sp.*

Tiempo de retiro

Persiste en tejido pulmonar y grasa por 72 h y desaparece de todos los tejidos a los cuatro días después de la última dosis.

Otros macrólidos

Kitasamicina (leucomicina)

La kitasamicina es un antibiótico macrólido utilizado en aves y cerdos. Entre sus derivados se encuentra la josamicina (fig. 15-9).

Fig. 15-9. Fórmula estructural de la kitasamicina.

Farmacocinética

Al administrarla por VO en el cerdo, se absorbe rápidamente y se distribuye muy bien. En esta misma especie, al administrar una dosis de 20 mg/kg se logra una concentración plasmática máxima en 30 min, con vida media de 42 min. La concentración máxima se encuentra en riñón a las dos horas.

En aves, al administrar una dosis de 20 mg/kg VO se logra una concentración plasmática máxima en 2 h y una vida media de 1 h 12 min. La máxima concentración de fármaco se encontró a las 2 h en hígado.

Indicaciones y dosis

En aves se utiliza para el tratamiento y profilaxis de enfermedades respiratorias como la micoplasmosis, en dosis de 500 mg/kg de alimento. En el cerdo se utiliza para el tratamiento y profilaxis de problemas entéricos (diarreas) y respiratorios a razón de 330 mg/kg de alimento.

Tiempo de retiro

Se menciona que si en cerdos se administra una dosis de 330 mg/kg de alimento, en la mayoría de los tejidos no se encuentran residuos a las 24 h de retiro, pero que en hígado se encuentran hasta 100 ppb y en riñón 60 ppb. En el pollo, con una dosis de hasta 500 mg/kg de alimento/14 días, sólo se detectan residuos en hígado (700 ppb) con un día de retiro.

Telitromicina

Es un fármaco de nueva generación que pertenece al grupo de los macrólidos estólidos, derivado de la eritromicina y desarrollado específicamente para el tratamiento de infecciones respiratorias superiores e inferiores producidas por microorganismos resistentes tanto a macrólidos como a otros antibacterianos.

Farmacodinámica

El radical carbamato de la telitromicina se une a la adenina 752 de la subunidad ribosómica de 30S. La afinidad de este fármaco es 10 veces mayor que la propia de la eritromicina y seis veces superior a la de la claritromicina. Es un cetólido con efecto dependiente de la concentración de entre dos y 10 veces la CMI y un efecto posantibiótico de 5-10 h contra la mayoría de los grampositivos, el cual es mayor que el de los otros macrólidos probablemente por la afinidad de la telitromicina por el ribosoma.

Espectro

Es bactericida contra *S. pneumoniae.* Es eficaz contra grampositivos e incluso contra gramnegativos. Dentro de su espectro se encuentran *H. influenzae, M. catharralis, S. pyogenes, C. pneumoniae, Legionella pneumophila* y *M. pneumoniae.* Se evaluó la eficacia *in vitro* contra *Mycoplasma pneumoniae* y se determinó una CMI de 0.00097 µg/ml, lo que demuestra que es mucho más potente que otros macrólidos como eritromicina, claritromicina, roxitromicina y azitromicina y justifica la importancia que pudiera tener este fármaco en el futuro.

En aves tiene hasta 99% de eficacia con CMI de 0.5 µg/ml contra la mayoría de los patógenos; con una CMI de 0.06 µg/ml inhibe el 90% de los microorganismos resistentes a eritromicina, clindamicina, penicilinas, cefotaxima y levofloxacina.

Tilmicosina

Es un macrólido semisintético modificado que se obtiene a partir de modificaciones químicas hechas en la desmicosina. Su nombre químico es tilosin,4^{A}-*O*-des(2,6-didesoxi-3-C-metil-α-L-*ribo*-hexopiranosil)-20-desoxi-20-(3,5-dimetil-1-piperidinil)[20(*cis*)]fosfato (1:1) (fig. 15-10). El fosfato de tilmicosina es un polvo blanco

Fig. 15-10. Fórmula estructural de la tilmicosina.

opaco con pKa de 7.4-8.6 y peso molecular de 967.15. Su fórmula condensada es $C_{46}H_{80}N_2O_{13}{\cdot}H_3O_4P$.

Espectro

Tiene actividad antibacteriana y antimicoplasma semejante a la de eritromicina y tilosina. Además tiene actividad contra *Haemophilus somnus, Pasteurella haemolytica* y *P. multocida.* Las enterobacterias son resistentes, como se aprecia en el cuadro 15-8.

Farmacocinética

Tiene Vd > 2 L/kg, y al administrar una dosis de 10 mg/kg por vía SC de un preparado de larga duración se absorbe rápidamente y mantiene una concentración plasmática > 0.8 µg/ml durante tres días (máximo cuatro). Llega a leche y se elimina lentamente. Al parecer se concentra en tejido pulmonar, por lo que su principal indicación es para el tratamiento de enfermedades respiratorias. Se metaboliza en hígado y se producen compuestos desmetilados. Se elimina en heces.

Indicaciones y dosis

Este fármaco se ha desarrollado como una formulación de larga duración para su uso en enfermedades respiratorias del bovino; por ejemplo, una inyección por vía SC de 10 mg/kg produce una concentración pulmonar que rebasa la CMI para *Pasteurella multocida,* durante 72 h. Se debe evitar administrarla por vía IM, pero es muy irritante y produce abscesos estériles, y por vía IV en la mayoría de los casos causa choque, trastornos cardiacos o ambos, y no se deben administrar más de 15 ml en el mismo sitio de inyección. Una dosis de 50 mg/kg/72 h provoca necrosis del miocardio en bovinos. Dosis de 30 mg/kg pueden producir reacciones letales. Experimentalmente se ha utilizado en conejos a razón de 25 mg/kg por vía SC para el tratamiento de la pasteurelosis, y en pollos para el tratamiento contra *Mycoplasma gallisepticum* con una dosis de 40-50 mg/L de agua/3-4 días.

La dosis letal 50 (DL_{50}) de tilmicosina para ratas en ayuno es de 800 mg/kg, y para ratas que han comido es de 2 250 mg/kg.

Cuadro 15-8. Enterobacterias resistentes a la tilmicosina

Agente patógeno	CMI
Pasteurella haemolytica	3.12 µg/ml
P. multocida	6.25 µg/ml
Haemophilus somnus y *Staphylococcus aureus*	0.78 µg/ml
Streptococcus agalactiae	3.12 µg/ml
Actinomyces pyogenes	0.024 µg/ml
Clostridium perfringens	3.12 µg/ml
E. coli	50 µg/ml
Mycoplasma dispar	0.097 µg/ml
M. bovirhinis	0.024 µg/ml
M. bovoculi	0.048 µg/ml
Acholeplasma laidlawii	0.024 µg/ml

Efectos adversos

Este fármaco administrado por vía IM puede ser letal para los cerdos. Una dosis menor de 10 mg/kg produce un incremento en la respiración, emesis y acardiotoxicosis; una dosis mayor de 20 mg/kg puede provocar la muerte fácilmente.

No está aprobado su uso en vacas lactantes ni en equinos, ovejas o cabras, dada su alta toxicidad. No debe administrarse por vía IV. No deben recibirlo equinos ni primates, ya que puede provocar la muerte. Se debe evitar el contacto con los ojos. Aparentemente el sistema cardiovascular es el más afectado por la tilmicosina; p. ej., en el bovino, una dosis de 30 mg/kg tiene efecto tóxico, pero una dosis de 150 mg/kg por vía SC es letal. Cuando se administra una sobredosis en perros se produce taquicardia y decremento de la capacidad de contracción del miocardio. Se informa que caprinos, equinos y cerdos son muy susceptibles a sufrir toxicosis con la administración parenteral de tilmicosina. La administración de 20-30 mg/kg por vía IM puede provocar la muerte en cerdos. Sin embargo, su aplicación durante el secado en vacas no redujo la tasa de presentación de mastitis por estafilococos. Las concentraciones en leche pueden ser más altas que las séricas y mantenerse por semanas (más de 42 días).

Tratamiento de los efectos adversos

Se cree que la taquicardia resulta en parte de la estimulación de receptores cardiacos beta. En perros, este efecto es parcialmente bloqueado por el propranolol, pero éste a la vez potencia el decremento de la contracción cardiaca. La dobutamina puede remediar parcialmente la depresión cardiaca en perros.

Interacciones

La administración IV de adrenalina en cerdos potencia los efectos tóxicos de la tilmicosina administrada por esta vía.

Tiempo de retiro

Se recomienda un tiempo de retiro de 28 días para bovinos de engorda, el cual se aplica cuando se utiliza una dosis de 10 mg/kg. Su uso no está permitido en bovinos de <1 mes de edad. No debe administrarse a vacas productoras de leche, debido a que la tilmicosina mantiene su actividad antimicrobiana por periodos prolongados.

Fig. 15-11. Fórmula estructural de la miocamicina.

Miocamicina

La miocamicina es un nuevo antibiótico de uso oral con el mismo mecanismo de acción del grupo, pero con mayor afinidad por el ribosoma y con actividad adicional sobre la síntesis de la pared (fig. 15-11).

Espectro

Su espectro comprende grampositivos (estreptococos, estafilococos, clostridios y *Corynebacterium sp.*) y gramnegativos (*Bordetella sp., Haemophilus sp.* y *Neisseria sp.*), *Mycoplasma sp.* y *Ureaplasma sp.*

Farmacocinética

Se absorbe bien cuando se administra por VO y se distribuye adecuadamente, logrando concentraciones tisulares aún más altas que en el plasma. Se metaboliza por vía hepática.

Rosaramicina (rosamicina, juvenimicina A3 o rosariomiocina)

La rosaramicina es un macrólido, aislado en 1972 de *Micromonospora rosaria,* más activo que la mayoría de los antibióticos del grupo contra bacilos gramnegativos. Otro nombre es el de desoxicirramicina A1; su fórmula condensada es $C_{31}H_{51}NO_9$, y tiene peso molecular de 581.75 Da. Es soluble en metanol, acetona, cloroformo, benceno y moderadamente soluble en agua. La DL_{50} en ratón es de 625 mg/kg por vía subcutánea.

No existe más información disponible.

Lincosamidas

Las lincosamidas son bases débiles y liposolubles en un medio con pH de 7.4-7.6. Son antimicrobianos con espectro moderado que tienen actividad contra bacterias, grampositivos, anaerobios y micoplasmas, pero en comparación con los macrólidos son menos eficaces contra gramnegativos (cuadro 15-9).

Farmacodinámica

Las lincosamidas (lincomicina y su derivado clorado, clindamicina) son antibióticos bacteriostáticos que inhi-

Cuadro 15-9. Actividad antibacteriana de las lincosamidas

Bacterias susceptibles	Bacterias resistentes
Bacillus spp.	*Nocardia spp.*
Corynebacterium spp.	*Mycobacterium spp.*
Erysipelothrix spp.	*E. coli*
Staphylococcus spp.	*Klebsiella sp.*
Streptococcus spp.	Enterobacterias
(excepto *faecalis*)	*Proteus sp.*
Campylobacter spp.	*Pseudomonas sp.*
Actinomyces spp.	
Bacteroides spp.	
(incluyendo *fragilis*)	
Clostridium perfringes	
Fusobacterium spp.	
Serpulina hyodisenteriae	
Leptospira spp.	
Micoplasmas	

ben la síntesis proteínica bacteriana al unirse a la subunidad ribosómica de 50S y evitan la formación de péptidos de cadena larga.

Farmacocinética

Cuando se administran por VO la absorción es rápida. Se distribuyen a la mayoría de los tejidos, incluyendo hueso, articulaciones, tejido respiratorio y tejidos blandos. Pueden encontrarse pequeñas cantidades en páncreas y próstata. No penetran muy bien al líquido cefalorraquídeo. Se distribuyen adecuadamente hacia leche y alcanzan concentraciones terapéuticas (cuatro a seis veces la concentración plasmática). Se metabolizan en el hígado y se eliminan principalmente por orina y bilis; pueden aparecer pequeñas cantidades en heces y secreciones pancreáticas y prostáticas.

Efectos adversos

El uso tanto de clindamicina como de lincomicina está contraindicado en chinchillas, cuyos, hámsters, caballos y conejos debido a que alteran la microflora GI y provocar enterocolitis, diarrea acuosa y a veces hemorrágica, deshidratación y anorexia. A menudo la diarrea es de difícil control y los pacientes mueren. El uso de este tipo de fármacos puede alterar el equilibrio entre los microorganismos, provocando una sobrepoblación de *Clostridium sp.* (principalmente *Clostridium difficile*) o *Salmonella sp.* y la aparición de microorganismos resistentes.

El médico debe considerar su empleo cuando el paciente:

1. Presente insuficiencia hepática debido a que las lincosamidas se metabolizan en el hígado.
2. Tenga antecedentes de hipersensibilidad a las lincosamidas.
3. Presente insuficiencia renal.

Interacciones

El uso de lincosamidas con anestésicos como halotano, isofluorano, metoxifluorano o bloqueadores neuromusculares acentúa el bloqueo neuromuscular provocando depresión respiratoria y parálisis; se recomienda tener precaución durante la cirugía o el periodo posoperatorio. La administración de sales de calcio puede ayudar a revertir este efecto.

Lincomicina

La lincomicina es un antibiótico producido por *Streptomyces lincolnensis* var. *lincolnensis*, descubierta en 1950 y no introducida al mercado veterinario sino hasta 1967. En 1970 comenzó a comercializarse para premezcla de aves y cerdos, y en 1976 como promotor del crecimiento. Es una base débil con pKa de 7.6. Es hidrosoluble, poco soluble en acetona y estable en ácidos. La lincomicina posee varias sales semisintéticas, entre las cuales destacan el clorhidrato y otros derivados como palmitato y fosfato de lincomicina. El nombre químico de la lincomicina es clorhidrato-D-eritro-α-D-galacto-octopiranósido, metil-6,8-didesoxi-6-[[(1-metil-4-propil-2-pirrolidinil) carbonil]amino]-1-tio-monoclorhidrato, monohidrato (2S-*trans*) (fig. 15-12). La fórmula condensada del clorhidrato de lincomicina es $C_{18}H_{34}N_2O_6 \cdot HClH_2O$. Es un polvo blanco-cristalino. Tiene olor suave o puede ser inodoro. Es estable aun cuando entre en contacto con el aire y la luz. En solución es ácido. La lincomicina inyectable es de un color claro o puede ser incolora, y

OH CH3 HC O H3C N CH3 HO O H3CO O O CH3 OH O CH3 H3C O OH O O CH3 CH3 O CH3

Fig. 15-12. Fórmula estructural de la lincomicina.

en solución tiene un olor ligero. Su pKa es de 7.7. Debe mantenerse en lugares con temperatura menor de 40°C, de preferencia entre 15 y 30°C.

Farmacocinética

La absorción de la lincomicina es afectada por la presencia de alimento en el estómago. Cuando se administra por VO se absorbe poco; en cambio, se absorbe rápidamente al administrarse por vía IM. En casos de disentería porcina grave, se aconseja la inyección del fármaco seguida de un tratamiento VO; esto puede disminuir reincidencias. La administración IM produce valores máximos en 30 min y su actividad dura de 6-8 h. Se distribuye bien en todos los tejidos, incluyendo glándula mamaria y placenta. No atraviesa la barrera hematoencefálica, pero en casos de inflamación llega a alcanzar concentraciones del 40% con respecto al valor plasmático. La lincomicina se distribuye bien hacia leche y alcanza concentraciones terapéuticas. En vacas se ha medido que la unión a proteínas es de baja a moderada (26-46%). La vida media de eliminación en becerros recién nacidos y hasta las dos semanas de edad es de 3 h; en becerros de cuatro semanas a nueve meses es de 2-2½ h. En perros, al administrar por VO una dosis de 22 mg/kg para atacar a grampositivos, el efecto dura de 6 a 8 h. La principal vía de excreción de la lincomicina es la bilis, pero puede eliminarse también por orina; en el ganado lechero, la aplicación IM de 10 mg/kg de lincomicina proporciona concentraciones en leche cuatro a seis veces más altas que la plasmática, y permanece allí 6-8 h. Considerando un efecto posantibiótico eficiente se puede extender la redosificación a cada 10-12 h, aunque el doble de la dosis se ha usado cada 24 horas. En el cuadro 15-10 se presentan indicaciones y dosis de la lincomicina.

AVES: se utiliza como coadyuvante contra la micoplasmosis aviar. En una prueba realizada en pollo de engorda se demostró la utilidad de la lincomicina aplicada en diferentes dosis para el control de la enteritis necrótica. Se obtuvo un mejor control de la enteritis necrótica y una mejoría en el porcentaje de control de coccidios, además de una mejor conversión alimenticia.

CERDOS: se piensa que este antibiótico podría ser útil en la erradicación de *T. hyodisenteriae* (disentería porcina) en unidades finalizadoras de cerdos. El empleo de lincomicina en el alimento de los cerdos para la terapéutica y el control de la disentería porcina reduce en gran porcentaje la mortalidad, además de lograr mejor conversión alimenticia y mayor ganancia de peso, en comparación con otros tratamientos contra la disentería.

También se demostró que la lincomicina, administrada en dosis de 4.4-11 mg/kg, ejerce un efecto inhibitorio en la espiroquetosis, pero no elimina al microorganismo. En cerdos posdestete se redujo a la incidencia de micoplasmosis en animales a los que se les inyectó lincomicina durante tres días, comenzando al primero y segundo días de nacidos y repitiendo a las cuatro semanas de edad. Esta prueba se hizo en comparación con la tilosina, que no redujo tanto la incidencia de micoplasmosis, pero la conversión alimenticia fue tan buena como en los animales tratados con lincomicina. La dosis recomendada en perros y gatos por vía IM contra microorganismos grampositivos es de 10-20 mg/kg/12 h, y en el cerdo, de 10 mg/kg/día/5-7 días por la misma vía.

Efectos adversos

La susceptibilidad a desarrollar algún efecto negativo con la administración de lincomicina varía con la especie; p. ej., los conejos y equinos en general pueden presentar diarreas incluso letales. Se comprobó experimentalmente la producción excesiva de toxina IOTA de *C. perfringens* tipo E y su asociación con la toxina de *C. difficile*, que son la causa de muerte por colitis inducida con lincomicina en conejos y equinos. Accidentalmente se han provocado diarreas en caballos, incluso letales, con tan sólo 2 ppm en el alimento.

En rumiantes se puede producir anorexia, cetosis, diarrea grave y sobrepoblación de bacterias no deseables con alimento contaminado con unas cuantas ppm. Por ejemplo, se ha observado que el alimento medicado con 3-24 ppm de lincomicina provoca cetosis y diarrea en vacas productoras de leche. En las ratas se ha observado que no produce efectos teratógenos. Se ha informado que en cerdos pueden presentarse de manera aislada efectos como aumento de tamaño rectal y anal, cambios de comportamiento y enrojecimiento de piel, los cuales son autolimitantes y se resuelven en cinco a ocho días.

Interacciones

En cerdos se utiliza combinada con espectinomicina para tratar la disentería producida por *T. hyodisenteriae*, administrando una dosis de 22-38 mg/kg de lincomicina-espectinomicina en el alimento. Combinada con espectinomicina en proporción de 1:2 es el producto que mejores resultados proporciona en el tratamiento de la disentería porcina, la espiroquetosis y la adenomatosis intestinal porcina por *Campylobacter sputorum*. Otro uso que se da a esta mezcla es en la terapéutica de la neumonía enzoótica porcina (en lechones destetados) a razón de 1 g/14.4 g/L de agua de bebida durante siete días, y otros siete días a razón de 1 g/22.5 L de agua, lo cual mejora además la conversión alimenticia. Finalmente, se ha empleado con éxito en el tratamiento de artritis y neumonía del cerdo por micoplasmas. Esta combinación se ha usado en aves con problemas de micoplasmosis y complicaciones por *E. coli*, a razón de 200 ppm durante las primeras semanas de vida o bien con dosis de 300-400 ppm en aves pesadas.

Cuadro 15-10. Indicaciones y dosis de la lincomicina

Especie	Indicaciones	Dosis recomendada
Pollos	**Premezcla**	
	Control de enteritis necrótica	2 ppm
	Como promotor del crecimiento	2-4 ppm
	Polvo soluble en agua	
	Tratamiento de la enteritis necrótica en pollos	64 mg/galón/7 días
Cerdos	Premezcla	
	Como promotor del crecimiento	20 ppm
	Tratamiento de la neumonía por *Micoplasma sp.*	200 ppm
	Control de la disentería porcina	40 ppm
	Tratamiento de la disentería porcina	100 ppm/21 días
	Polvo soluble	
	Tratamiento de la disentería porcina	55.5 mg/L/día/5-10 días
Gatos	**Jarabe**	
	Tratamiento de infecciones del aparato respiratorio y de tejidos blandos	22 mg/kg/12 h
	Inyectable	
	Tratamiento de infecciones del tracto respiratorio y de tejidos blandos	IM: 22 mg/kg/día u 11 mg/kg/12 h
Perros	**Jarabe**	
	Tratamiento de metritis, infecciones del aparato respiratorio, de piel y tejidos blandos	22 mg/kg/12 h o 15 mg/kg/8 h
	Inyectable	
	Tratamiento de metritis, infecciones del aparato respiratorio, de piel y tejidos blandos	IM: 22 mg/kg/día u 11 mg/kg/12 h
	Se recomienda para el tratamiento de infecciones articulares, osteomielitis resistente a penicilinas y neumonías por micoplasmas	

Tiempo de retiro

Se recomienda evitar su empleo en gallinas de postura en producción y en aves de engorda próximas al sacrificio, desde 48 h antes de éste.

La premezcla no debe utilizarse en pie de cría de cerdos o gallinas de postura. Se establece que cuando se administra a cerdos una dosis de 40 ppm (o menos) y a pollos una de 4 ppm no se requiere de un tiempo de retiro alguno. En cerdos, cuando se administran de 100-200 ppm se requiere un tiempo de retiro de seis días. Se establece este mismo tiempo al administrar el polvo soluble en cerdos.

La lincomicina inyectable no está aprobada para utilizarse en ovinos y bovinos, pero experimentalmente se ha observado que si se administra en bovinos a razón de 5 mg/kg/4 días, permanece en leche a concentraciones terapéuticas hasta por 96 h, y por lo tanto el tiempo de retiro que pudiera requerirse sería de siete días. Para esta misma presentación en cerdos se recomienda un tiempo de retiro de dos días.

Clindamicina

La clindamicina es un derivado sintético de la lincomicina. Su nombre químico es clorhidrato-L-tero-α-D-galacto-octopiranosido-metil-7-cloro- 6,7,8-tridesoxi-6-[[(1-metil-4-propil-2-pirrolidinil) carbonil] amino]-1-tio-(2S-*trans*)-monoclorhidrato (fig. 15-13). Su fórmula condensada es $C_{18}H_{33}ClN_2O_5 \cdot HCl$. Es un polvo blanco o prácticamente blanco, cristalino. Tiene ligero olor a mercaptano o puede ser inodoro. Es estable aun cuando entra en contacto con el aire y la luz. Su pKa es de 7.6. Es soluble en agua, dimetilformamina y metanol, moderadamente soluble en alcohol e insoluble en acetona. Debe mantenerse a una temperatura menor de 40°C, de preferencia entre 15 y 30°C.

Espectro

Como ya se dijo, el espectro de la clindamicina incluye *Staphylococcus sp.*, *Streptococcus sp.* (excepto *S. faecalis*) y micoplasmas, así como algunos anaerobios como

Fig. 15-13. Fórmula estructural de la clindamicina.

Bacteroides sp., Fusobacterium sp., Clostridium perfringes, Actinomyces sp., Peptostreptococcus sp. y *Propionibacterium sp.* La clindamicina a veces es más activa que la lincomicina, especialmente contra anaerobios y *Staphylococcus aureus. Serpulina hyodisenteriae* es especialmente susceptible a la clindamicina y en este caso actúa como bactericida; además tiene actividad contra toxoplasma y *Plasmodium sp.*

Farmacocinética

Por VO, la clindamicina se absorbe mejor que la lincomicina. Su absorción es alta y no es afectada por la presencia de alimento en el estómago. No penetra muy bien al líquido. Se menciona que el clorhidrato de clindamicina se acumula en granulocitos polimorfonucleares, y al igual que la lincomicina tiene capacidad inmunoestimulante. Cuando se administra por vía IV en perros, el volumen de distribución del fosfato de clindamicina es de 1.4 L/kg. La unión a proteínas en bovinos se considera moderada (40-50%). Se metaboliza en el hígado. En el caso de la clindamicina se producen dos metabolitos activos, N-dimetil-clindamicina y sulfóxido de clindamicina. La vida media de eliminación en el perro es de 3 h 12 min. En muestras de gatos obtenidas a partir de una última aplicación de clindamicina las concentraciones séricas fueron de 3.5 µg/ml con una dosis de 5.5 mg/kg, 5.4 µg/ml con 11 mg/kg y de 6.5 µg/ml con 22 mg/kg. El fármaco original y sus metabolitos se eliminan principalmente en bilis, y menos en orina. Sólo pequeñas cantidades se eliminan en heces, secreciones pancreáticas y prostáticas. La clindamicina se elimina menos en orina en comparación con la lincomicina. La depuración en perros después de la administración IV de fosfato de clindamicina es de 5.3 ml/min/kg. En becerros de seis semanas de edad es de 3.9-8.1 ml/min/kg. En el cuadro 15-11 se presentan las indicaciones y dosis de la clindamicina. A concentraciones elevadas la clindamicina puede actuar como bactericida, y es útil en casos de toxoplasmosis al interferir en la entrada de los trofozoítos a la célula hospedadora.

Efectos adversos

Los animales susceptibles a la clindamicina pueden serlo también a la lincomicina. Nuevamente, la clindamicina está contraindicada en chinchillas, cuyos, hámsters, caballos y conejos debido al riesgo de alterar la microflora GI. Aún no se sabe del efecto que produce en hembras gestantes. La clindamicina se distribuye hacia leche y alcanza concentraciones altas. Los gatos presentan salivación cuando se les administra suspensión de clindamicina por vía oral.

Interacciones

La clindamicina puede producir bloqueos neuromusculares, por lo que no se recomienda administrarla junto con fármacos que tengan actividad similar o igual debido a que puede aumentar la intensidad de este efecto. Se ha demostrado que la clindamicina y la eritromicina son antagónicos *in vitro*, y que puede presentarse un efecto similar con el cloranfenicol.

Pirilamicina

La pirilamicina es una lincosamida recientemente aprobada por la FDA para el tratamiento de la mastitis bovina por *S. aureus*. Se le considera más activa que la clindamicina contra esta bacteria. Tiene peso molecular de 465.4 Da. Se recomienda proteger el fármaco del congelamiento.

Cuadro 15-11. Indicaciones y dosis de la clindamicina

Especie	Indicaciones	Dosis por VO
Perro	Tratamiento de infecciones periodontales y de tejidos blandos (abscesos y heridas infectadas), osteomielitis e infecciones cutáneas	5-10 mg/kg/12 h
Gatos	Tratamiento de infecciones por *Staphylococcus aureus* Infecciones por bacterias anaerobias Tratamiento de toxoplasmosis	5-10 mg/kg /12 h 22 mg/kg/día 12.5-25 mg/kg/12 h/4 semanas

Espectro

La pirilamicina es una lincosamida con actividad primaria contra microorganismos grampositivos, incluyendo *Staphylococcus sp.* y *Streptococcus sp.* No es activa contra gramnegativos como *E. coli.* Se recomienda en casos de mastitis clínica y subclínica por *Staphylococcus aureus, Streptococcus agalactiae, S. dysgalactiae* y *S. uberis.* Se menciona que los microorganismos con MIC ≤2 µg/ml son susceptibles, y aquellos con MIC >4 µg/ml son resistentes.

Farmacocinética

Al administrarse por vía intramamaria se absorbe muy bien, y aproximadamente 68% de la dosis se elimina en leche, orina y heces; es lipófila y atraviesa las membranas tisulares. Se elimina casi por completo sin cambios cuando se aplica por vía intramamaria; 4% se oxida en hígado.

Indicaciones y dosis

En vacas lactantes se administran 300 mg/cuarto afectado/12 h/3 tratamientos. En casos de mastitis crónica por *Staphylococcus aureus,* la administración de pirilamicina por vía intramamaria es suficiente para controlarla, pero no para eliminar al patógeno; en estos casos se recomienda otro tipo de fármacos, incluyendo antibióticos sistémicos y una terapia de soporte.

Después de la administración de pirilamicina deben seguirse los siguientes pasos, al igual que con la mayoría de los antimicrobianos: la ubre debe vaciarse completamente; hay que tener cuidado y evitar que la suciedad se introduzca al pezón; el área debe secarse y limpiar cada pezón con algodón impregnado de antiséptico, como alcohol al 70%. Para administrar la pirilamicina, la punta de la jeringa debe insertarse en el pezón tanto como sea posible y el contenido debe inyectarse en cada conducto sosteniendo firmemente el pezón. Una vez inyectado debe darse un ligero masaje para que se difunda hacia la cisterna glandular. Después de la aplicación se recomienda lavar una vez más todas las tetas.

Efectos adversos

Aún no se ha determinado la seguridad de administrar este fármaco en animales gestantes, pero no se han informado efectos adversos. Puede producir reacciones alérgicas.

Interacciones

Al parecer antagoniza con la eritromicina.

Tiempo de retiro

El tiempo de retiro en carne es de 28 días y en leche es de 36 h, considerando tres ordeñas por día, o dos días en general.

Pleuromutilinas

Tiamulina

La tiamulina es un diterpeno semisintético derivado de la pleuromutilina. Se encuentra comercialmente disponible en forma de fumarato hidrogenado, y es un polvo cristalino blanco, amarillento con olor característico. Es soluble en agua. Si se mantiene en un lugar adecuado sin humedad puede permanecer estable hasta por cinco años. Su nombre químico es [3αS-(3α,4β,5α,6α,8-β,9α,9αβ,10S*)]-[(2-(dietilamino)etil)-tio] ácido acético 6-etenildecahidro-5-hidroxi-4,6,9,10-tetrametil-1-oxo-3α,9-propano-3αH-ciclopentaciclooctano-8-il éster. Su fórmula condensada es $C_{28}H_{47}NO_4S$ y tiene peso molecular de 493.75 Da.

Farmacodinámica

Se sabe que la tiamulina es bacteriostática y que se une a la subunidad de 50S para inhibir la síntesis proteínica, pero en dosis altas puede ser bactericida.

Espectro

Actúa contra grampositivos (incluyendo la mayoría de los estafilococos y estreptococos, con excepción de los del grupo D). Tiene buena actividad frente a micoplasmas y espiroquetas. Con excepción de *Haemophilus sp., E. coli* y *Klebsiella spp.,* tiene baja actividad contra gramnegativos. Se le usa principalmente para el control de las micoplasmosis bovina y porcina.

Farmacocinética

Al administrarla por VO en el cerdo se absorbe bien. Aproximadamente 85% de la dosis se absorbe y logra una concentración plasmática máxima en 2-4 h después de administrarla por esa vía. Tiene buena distribución y se encuentra en pulmones en concentraciones cuatro a seis veces superiores a las plasmáticas. Se metaboliza en gran proporción y se han identificado hasta 20 metabolitos, algunos con actividad antibacteriana. Aproximadamente 30% de esos metabolitos se eliminan por la orina y el resto por las heces.

Indicaciones y dosis

Cerdos: para el tratamiento de disentería porcina se utiliza a razón de 7.7 mg/kg/día/5 días por VO en el agua de bebida.

Para el tratamiento de la neumonía producida por *Haemophilus spp.* se recomienda una dosis de 23.1 mg/kg/día/5 días por vía oral.

Como aditivo alimenticio se utiliza para aumentar la ganancia diaria de peso en el cerdo y para el control de la micoplasmosis en el alimento, en dosis que fluctúan entre 40 y 200 ppm.

Efectos adversos

No deberá utilizarse en cerdos con peso superior a los 125 kg. En roedores no produce efectos teratógenos, carcinógenos, tumorígenos ni mutágenos.

Raramente produce enrojecimiento de la piel, principalmente en las piernas y el área perianal, sobre todo en animales de piel clara. Si esto ocurre se recomienda interrumpir el tratamiento y proporcionar agua fresca. Los signos de sobredosis son pasajeros y se observa salivación, vómito y depresión del SNC. Inyectada a bovinos puede inducir efectos de excitación del SNC, incluyendo convulsiones en becerros.

Interacciones

La tiamulina no debe administrarse a animales que estén bajo tratamiento con ionóforos (p. ej., monensina, lasalocida, narasina o salinomicina), pues genera un síndrome neurológico grave con lesiones como las del músculo blanco pero en su mayor parte refractario a la administración de vitamina E y selenio. Esto sucede tanto en aves como en cerdos y con diferente gravedad, dependiendo de las dosis empleadas de ionóforos y tiamulina.

Se menciona que al administrarla junto con fármacos que tengan el mismo mecanismo de acción (p. ej., clindamicina, lincomicina, eritromicina y tilosina) disminuye su efecto debido a un efecto competitivo por el sitio de acción.

Tiempo de retiro

En el cerdo se recomiendan tres días de retiro.

16 Nitrofuranos, bacitracinas y polimixinas

Este capítulo comprende:

Nitrofuranos

El reconocimiento y la utilización de los nitrofuranos como agentes quimioterapéuticos data de los trabajos realizados por Scott y Clampit en el año 1943. Poco después, Dodd y Stilman observaron que cuando a un anillo de furano se le acoplaba un grupo nitrogenado en su posición 5, el compuesto resultante adquiría un alto grado de poder antimicrobiano. Los nitrofuranos son antibacterianos sintéticos, y hasta la fecha se han sintetizado más de 3 500 de ellos. En general son polvos cristalinos de color amarillo, poco solubles en agua pero solubles en dimetil-formamida y alcohol. Tienen pH de 4.5-7. Son termostables pero fotosensibles, por lo que deben almacenarse en recipientes herméticos y protegidos de la luz solar.

En Estados Unidos se ha limitado el uso de nitrofuranos por VO para animales destinados al consumo, debido a que en algunos estudios se ha demostrado que son cancerígenos. Las evidencias son claras en animales de laboratorio, pero sólo utilizando dosis elevadas, como las que se usan en la terapéutica en medicina humana y no con niveles residuales y del metabolito unido a la proteína animal, la 3-amino-2-oxazolidona (AOZ). Más bien, es probable que la principal razón de su desuso en Estados Unidos haya sido la dificultad técnica que constituía la detección de residuos de estos compuestos por el método de cromatografía líquida de alta resolución, requisito necesario para el registro de un fármaco en ese país. Además, la decisión de prohibir el uso de nitrofuranos para uso sistémico se basa en la denominada cláusula Delany, que en síntesis prohíbe en Estados Unidos el uso de medicamentos que tengan potencial cancerígeno. Sin embargo, no se ha demostrado que la AOZ tenga capacidad oncogénica o genotóxica. De hecho, información publicada en 1999 indica que la AOZ, aun en concentraciones mayores a las residuales, no representa un peligro para el consumidor (Xenobiótica, Vol. 29, 1999).

Es difícil pensar que se sabe lo suficiente de cáncer para relacionar de manera tan directa la presencia de residuos de nitrofuranos con el cáncer, y éste sigue siendo un enigma; por ejemplo, los japoneses no utilizan nitrofuranos en sus animales y gastan por año una gran cantidad de dinero para el análisis y vigilancia de residuos en productos de origen animal (POA). Pese a ello, Japón tiene la mayor tasa de cáncer de estómago del mundo. La pregunta es: ¿hay algo en el ambiente, se trata de una razón genética, o ambas cosas? Algo similar sucede con el cáncer de colon o el de glándula mamaria en Estados Unidos; se les ha relacionado con la alimentación, la genética, el estímulo estrogénico, etc., pero la verdad es que sigue siendo un problema de origen desconocido.

Tanto la sulfametacina como la furazolidona han sido retiradas del mercado veterinario dado su supuesto potencial cancerígeno. Sin embargo, en un grupo el resultado fue que con la dosis más alta de sulfametacina se obtenían menos cánceres, en comparación con los ratones testigo. A menudo, las decisiones de la FDA afectan a toda América, pero no por eso deben considerarse como determinantes. En otras palabras, al menor indicio de que pudiera existir un problema, se le desecha. Con fármacos tan eficaces como los nitrofuranos y en una economía distinta, es cuestionable adoptar políticas por extrapolación directa. Bajo este razonamiento se han retirado muchos fármacos, tanto en la línea humana como en veterinaria. Así, la dipirona, que es uno de los fármacos que más se usa como analgésico en el sector salud en México, está prohibida en Estados Unidos; la lincomicina es otro caso similar. En veterinaria, se puede mencionar que no se permite la administración de nitrofuranos por VO, de nitroimidazoles (metronidazol, ronidazol, etc.) y de sulfametacina, por ser cancerígenos potenciales y por poner en riesgo el bienestar del ser humano, con el peligro de la generación de cepas patógenas multirresistentes. En contraste, se permite el uso de carbadox, un comprobado agente oncógeno. ¿Dónde trazar la línea? Es difícil comentar sobre las diferencias, pero no se debe omitir el hecho de que, por ejemplo, el costo por ave tratada con fluoroquinolonas de tercera generación es notablemente más alto que el costo de administrarles furaltadona.

En la actualidad, se añade una leyenda en libros y catálogos que alerta sobre la producción de tumores mamarios en ratones y ratas, con base en algunos informes. Sin embargo, la tasa de tumores cancerígenos sigue en aumento. Lo congruente sería que al eliminar los nitrofuranos se redujera o por lo menos se estabilizara la incidencia de cáncer. Ese no ha sido el caso. Con otros fármacos la relación es muy clara. Por ejemplo, se relacionó el uso de ácido acetilsalicílico en niños con el síndrome de Reye (hepatocefalomalacia, de alta mortalidad). Se ha suspendido el uso de este fármaco en menores de 12 años de edad a nivel mundial y se ha reducido en 80% dicho síndrome. La correlación es clara. Por otro lado, a los nitrofuranos se les acusa de ser causantes del síndrome ascítico. Es importante hacer nuevamente un análisis de la información. En dosis terapéuticas, las lesiones producidas en glándulas suprarenales son reversibles. Sólo son tóxicas las dosis grandes y proporcionadas durante periodos prolongados.

Farmacodinámica

Los nitrofuranos son bacteriostáticos, y en dosis altas actúan como bactericidas. Presentan dos mecanismos de acción sobre las bacterias:

1. Inhibición del metabolismo de los carbohidratos, lo cual se logra evitando la formación de acetil-CoA a partir de piruvato, con lo que se alteran las vías para la obtención de energía.

2. Participación de los metabolitos intermedios, que se forman a partir de la reducción enzimática de los nitrofuranos. Los metabolitos intermedios originan la rotura de la cadena del DNA bacteriano.

Adicionalmente se menciona que alteran tanto la respiración bacteriana como la función ribosomal.

Espectro

Actúan principalmente contra bacterias gramnegativas, como *E. coli*, *Salmonella gallinarum*, *Salmonella pullorum*, *Salmonella typhimurium*, *Salmonella cholerasuis*, *Arizona hinshawii*, *Vibrio coli*, *Shigella sp.*, *Haemophilus sp.*, *Klebsiella sp.*, *Enterococcus sp.*, *Citrobacter sp.* y *Corynebacterium sp.*

También actúan contra algunas bacterias grampositivas, como *Streptococcus sp.*, *Staphylococcus sp.*, *Bacillus anthracis* y *Clostridium sp.*

Algunos protozoarios susceptibles a la acción de los nitrofuranos son *Eimeria sp.*, *Histomonas meleagridis* y *Giardia sp.*

Además, los nitrofuranos tienen actividad contra algunos hongos. No tienen buena actividad contra *Proteus sp.*, *Serratia sp.*, *Acinetobacter sp* y *Pseudomonas sp.* (algunos autores mencionan que esta última es resistente). La resistencia es rara y se genera con lentitud. Existe resistencia cruzada entre nitrofuranos, pero no con otros antibacterianos. Al igual que otros antibacterianos que atacan el DNA, la resistencia suele inducirse por vía cromosómica y se manifiesta por la ausencia de las enzimas y el aumento de la permeabilidad.

Los nitrofuranos más usados en la medicina veterinaria son furazolidona, furaltadona, nitrofurazona y un tanto menos la nitrofurantoína. En algunos países se ha utilizado el nifuresterinato sódico y, como promotor del crecimiento, la nitrovina.

Farmacocinética

Los nitrofuranos se absorben poco por VO, y la absorción se incrementa cuando se administran con el alimento. Se distribuyen ampliamente en el organismo, pero en bajas concentraciones. Alrededor de 50% de la dosis administrada se elimina en su forma activa en la orina. La acidificación de ésta promueve la reabsorción. Se requiere un medio ácido para que los nitrofuranos atraviesen mejor las barreras celulares. Una de las causas que limitan su uso es que tienen un margen terapéutico menor que el de la mayoría de los antibacterianos.

Indicaciones y dosis

Algunos nitrofuranos se utilizan principalmente como antisépticos urinarios (nitrofurantoína) y tópicos, pero existen otros, como la nitrovina, que se emplean como promotores del crecimiento. Los más usados en veterinaria son la furazolidona (con efectos gastrointestinales principalmente) y la furaltadona (con acción sistémica a nivel respiratorio).

Tiempo de retiro

Los nitrofuranos desaparecen muy rápido del plasma y es difícil encontrar residuos, dado que la mayor parte se biotransforma a AOZ. Antes de ser retirados del mercado en 1987, se publicó una norma para su uso en aves. Se consideraba que su eliminación era rápida. Sólo 2% se elimina sin biotransformar. Esto es, el efecto en el ambiente es mínimo. En la actualidad, se han sugerido tiempos de eliminación de dos a tres semanas. Si los nitrofuranos se usan observando este amplio margen de eliminación, es probable que se puedan ofrecer para el consumo productos éticos procedentes de animales tratados con ellos.

Furazolidona

La furazolidona es el nitrofurano con la mayor actividad antibacteriana, seguido de nitrofurazona y nitrofurantoína. Su nombre químico es 3-[[(5-nitro-2-furanil)metilen]amino]-2-oxazolidinona,3-(5-nitrofurfurilidenamino)-2-oxazolidinona (fig. 16-1). Su fórmula condensada es $C_8H_7N_3O_5$ y tiene peso molecular de 225.16 Da. Es un polvo cristalino amarillo pálido a amarillo intenso, inodoro, con sabor suave, poco soluble en agua (40 mg/L) pero soluble en dimetil-formamida (1 mg/ml). Se recomienda no exponerla al calor.

Espectro

El mecanismo por el cual la furazolidona ataca a protozoarios aún no es claro. Es activa contra *Giardia sp.*, *Vibrio cholerae*, *Trichomonas sp.*, *Coccidia sp.* y contra algunas cepas de *E. coli*, *Enterobacter sp.*, *Campylobacter sp.*, *Salmonella sp.* y *Shigella sp.* Tiene cierta actividad contra *Clostridium sp.*, *Staphylococcus sp.*, *Streptococcus sp.* e *Histomonas sp.* (cuadro 16-1).

Fig. 16-1. Fórmula estructural de la furazolidona.

Cuadro 16-1. CMI_{90} de furazolidona (µg/ml)

Microorganismos	CMI_{90}	Microorganismos	CMI_{90}
Grampositivos		**Gramnegativos**	
Clostridium perfringens	4	*Actinobacillus pleuropneumoniae*	0.13
Enterococcus spp.	2	*Campylobacter jejuni*	0.25
Staphylococcus aureus	2	*E. coli*	1
Streptococcus uberis	16	*Klebsiella sp.*	8
Micoplasmas		*Proteus sp.*	64
Ureaplasma sp.	0.25	*Pseudomonas sp.*	>256
		Salmonella sp.	4

Farmacocinética

La furazolidona se absorbe de manera rápida pero incompleta por el tubo digestivo, y alcanza valores plasmáticos 15-30 min después de la administración. Se mezcla bien con el alimento y es ideal en la terapéutica de infecciones intestinales; también puede aplicarse por vía tópica y en aerosol. Sólo 30% del fármaco se une a las proteínas plasmáticas. Una parte del fármaco que se absorbe se biotransforma, convirtiéndose en varios metabolitos, entre los cuales se encuentra el principal, que es la AOZ. Se elimina rápidamente por bilis y heces en una primera fase. La mayoría del fármaco se elimina por orina. La segunda fase requiere de dos a tres semanas.

Indicaciones y dosis

Es probable que las concentraciones que alcanza la furazolidona en diversos tejidos tengan efecto terapéutico, pero en el SNC sus efectos tóxicos son más notorios que sus ventajas, de ahí que se le use principalmente en la terapéutica de enfermedades GI, más a menudo diarreas, o bien como promotor del crecimiento en cerdos y aves. Es útil para el tratamiento contra *Salmonella sp.* en las diferentes especies. Existen preparados de suspensiones orales para bovinos y cerdos destinados al control de la diarrea de origen bacteriano.

Bovinos: útil en el tratamiento de diarreas en dosis de 5-20 mg/kg/8-24 h/3 días por vía oral.

Caballos: en potros con diarrea, se utilizan 5 mg/kg/8 h/máximo 5 días. Además, puede ser útil aplicarla por vía tópica para el tratamiento de algunas infecciones de la piel.

Cerdos: en lechones, la terapéutica individual consiste en administrar una dosis de 16-20 mg/kg/día/3 días; cuando se realiza un tratamiento colectivo contra salmonelosis y colibacilosis, se administran 110-330 ppm en el alimento durante tres a siete días (no más de 10 días) para el control de infecciones GI, incluyendo aquellas causadas por protozoarios (p. ej., *Eimeria suis*).

Pollos: la terapéutica individual de diarreas consiste en administrar dosis de 16-20 mg/kg/día/3 días; cuando se realiza un tratamiento colectivo contra salmonelosis y colibacilosis, se administran 110-330 ppm en el alimento durante tres a siete días (no más de 10 días). Se le usa como promotor del crecimiento en dosis de 100-300 ppm en las primeras semanas de vida.

Efectos adversos

La furazolidona administrada en la dosis prescrita es muy eficaz y segura. La sobredosificación produce signos nerviosos en todas las especies, que van desde incoordinación hasta parálisis, los cuales desaparecen en el momento en que se retira el fármaco.

Bovinos: en becerros se usan dosis de 3-10 mg/kg (la administración durante más de tres días puede inducir efectos neurológicos adversos, incluyendo parálisis del tren posterior). Puede causar que la orina tenga un color amarillo o marrón, pero sin consecuencia alguna para el animal. Con dosis de 25-30 mg/kg puede presentarse intoxicación aguda del ganado, o la intoxicación puede ser de forma crónica con dosis de 8.5 mg/kg/28 días.

Pollos: puede originar decremento de la producción y problemas de fertilidad, pero según investigaciones realizadas en la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), el uso de furazolidona en el agua de bebida de aves, a razón de 260 ppm, no predispone a la presentación de ascitis o hidropericardio y no tiene ningún efecto negativo sobre la conversión alimenticia, incluso cuando se utiliza al mismo tiempo en el alimento a razón de 55 ppm. En los estudios que demuestran la toxicidad de la furazolidona y su capacidad de predisponer al síndrome ascítico se utilizaron dosis de 800 ppm durante una semana. Se menciona que en patos y pavos induce necrosis cardiaca en dosis elevadas. Por ejemplo, el uso en forma continua de concentraciones mayores de 650 ppm de furazolidona en el alimento puede generar daño cardiaco, ascitis y muerte en patos de menos de cuatro semanas de edad; en un estudio se observó que

el daño cardiaco era reversible 28 días después de haber terminado el tratamiento. En estudios realizados por diversos autores, con dosis de 800 ppm o más durante varias semanas se han encontrado en pollos de engorda lesiones cardiacas y hepáticas, e incluso se ha relacionado su sobredosificación con ascitis. Sin embargo, los autores han encontrado que una cuidadosa dosificación no tiene efecto alguno sobre las variables descritas. El empleo de la furazolidona en el alimento en forma continua a concentraciones de 100-300 ppm no afectó los porcentajes de producción, peso del huevo, fertilidad y viabilidad embrionaria en gallinas reproductoras ligeras. Más aún, se logran buenos índices productivos. Se ha demostrado que el uso de la furazolidona en concentraciones mayores de 220 ppm en el alimento por más de 15 días reduce la espermatogénesis y la motilidad espermática en gallos reproductores. Sin embargo, el uso de la furazolidona en concentraciones de 330 ppm en el alimento no tuvo ningún efecto macroscópico o microscópico en los testículos de cerdos alimentados con dicho alimento. Por lo anterior se concluye que este efecto depende de la especie.

Es evidente que los nitrofuranos son tóxicos, y lo son más que otros fármacos, pero por ejemplo, en el caso de la furaltadona, la dosis debe estar ajustada al consumo de agua y es función del veterinario evitar sobredosificaciones. Es importante recordar que los pollos consumen 9% más de agua por cada 1°C que ascienda la temperatura ambiental después de los 25°C, y con eso aumenta considerablemente el consumo de cualquier fármaco en el agua. El consumo de agua se modifica con cantidad de sólidos en la dieta, cantidad de sales, etc., y con ello se modifica la dosis de los fármacos. En diversos estudios no se ha logrado encontrar lesiones de importancia en pollos a los que se les administraron dosis terapéuticas de nitrofuranos (furaltadona y furazolidona).

PAVOS: la furazolidona es muy cardiotóxica y está contraindicado su uso en esta especie.

Los efectos carcinogénicos se han demostrado sobre todo en animales de laboratorio; por ejemplo, en ratones a los que se administró furazolidona en el alimento (0.15%) durante un año, se encontró que desarrollaban tumores mamarios y, con una concentración de 0.03%, adenocarcinomas bronquiales. Es necesario reiterar que no se ha demostrado que se produzcan dichos efectos al alimentar este tipo de ratones con carne de pollo proveniente de animales medicados con nitrofuranos.

Interacciones

La combinación de furazolidona con loperamida (antidiarreico químicamente relacionado con la morfina) es útil en el tratamiento de la diarrea en lechones y becerros. El efecto antimicrobiano de la furazolidona por un lado y el aumento de los movimientos de segmentación y la actividad antihipersecretora de la loperamida por el otro, hacen que sean eficaces en la terapéutica de la diarrea por *E. coli* y otros agentes inductores de hipersecreción de las criptas intestinales y, por ende, de la diarrea más común en estas especies.

La combinación de furazolidona en el alimento, a razón de 400 ppm con 1-5 ppm de zoaleno o con 125 ppm de amprolio, produce signos nerviosos en pollo de engorda, por lo que se recomienda evitar esta mezcla.

No se recomienda administrarla junto con buspirona, aminas simpaticomiméticas como fenilpropanolamina o efedrina, ni con antidepresivos tricíclicos (amitriptilina, nortriptilina) o algunos tipos de alcohol.

Comercialmente se encuentra disponible sola o en combinación con metilescopolamina, sulfato de neomicina, caolín, homatropina, pectina, sulfametoxipiridazina, trimetoprim, ampicilina y ácido nalidíxico; con dichas combinaciones se busca aumentar el espectro y una función antidiarreica.

Tiempo de retiro

En pollos y cerdos, se ha detectado que pueden encontrarse residuos en músculo, riñón e hígado. La fracción identificable con cromatografía y otros métodos quimicoanalíticos modernos indica que la furazolidona se elimina por orina de manera completa a las 12 h de terminar el tratamiento; aun así, los metabolitos requieren entre 14-21 días para desaparecer de los tejidos de los animales tratados.

Furaltadona

El nombre químico de la furaltadona es 5-(4-morfolinilmetil)-3-[[(5-nitro-2-furanil)metilen]amino]-2-oxazolidinona,5-morfolinometil-3-(5-nitrofurfurilideneamino)-2-oxazolidinona (fig. 16-2). Su fórmula

Fig. 16-2. Fórmula estructural de la furaltadona.

condensada es $C_{13}H_{16}N_4O_6$ y tiene peso molecular de 324.3 Da. Es un compuesto estable, de color amarillo, que presenta solubilidad en agua de 753 mg/L; en su forma de clorhidrato, su solubilidad aumenta a 66.4 g/litro.

Farmacocinética

Se absorbe rápida y fácilmente en el tubo digestivo desde intestino delgado y colon. Alcanza valores importantes en aparato respiratorio. En particular, esto se ha demostrado en pollos de engorda. Con estos antecedentes, el agua de bebida es la vía ideal para administrarla, aunque también puede mezclarse con el alimento.

Una vez que se absorbe, se detectan valores plasmáticos 15 min después de haber iniciado el tratamiento. En estudios con furaltadona en ratones y perros, la $Cp_{máx}$ alcanzada fue de 3.6 y 1 µg/ml, respectivamente, y la vida media de la fracción químicamente detectable fue de 33 min en ratones y 37 min en perros. En pollos, después de administrar una dosis de 22 mg/kg de furaltadona por VO, se alcanzó una $Cp_{máx}$ de 3.0 µg/ml a la hora después de administrar una dosis en carga rápida.

Debido a la baja concentración encontrada en sangre y al rápido decremento de la concentración plasmática, se piensa que la furaltadona tiene buena distribución en los líquidos extracelulares e intracelulares de los diferentes órganos. También se han detectado concentraciones terapéuticas de furaltadona en bilis, líquido cefalorraquídeo y moco traqueobronquial. Un porcentaje de 1-5% de la furaltadona químicamente detectable se excreta a través de heces y orina; el resto se piensa que se biotransforma en hígado, riñón e intestino y se eliminan estos metabolitos por un periodo de un par de semanas.

Indicaciones y dosis

Aves: se utilizan dosis de 132-265 ppm en el agua de bebida o hasta 350 ppm en el alimento durante cuatro a siete días. Se ha demostrado que la furaltadona tiene cierto efecto sobre *Mycoplasma synoviae* y *M. gallisepticum.* Por esta causa, se le puede considerar una opción adecuada y menos costosa que las fluoroquinolonas, aunque es probable que la utilización alterna de estos dos grupos brinde un resultado más equilibrado en términos de costo-beneficio. Para el tratamiento contra salmonelosis, colibacilosis, coccidiosis y sinovitis infecciosa se administra en el agua de bebida al 0.02-0.04% durante un máximo de 10 días. Dado que es necesario ajustar la dosis al consumo de agua, se aconseja utilizar 40 mg/kg/día.

Vacas: en el tratamiento de la mastitis, se recomienda el uso de 500 mg por cuarto afectado.

Caprinos: en la práctica rara vez se usa, aunque se menciona que es útil en trastornos digestivos a razón de 10 mg/kg/12 h/2-4 días.

Efectos adversos

En un estudio con pollos se demostró que la furaltadona usada en el agua de bebida en concentración de 400 y 600 ppm en el alimento no tuvo efectos tóxicos, no afectó la ganancia diaria de peso, ni la mortalidad. Cuando se usa la furaltadona en el agua de bebida en las regiones calurosas o en época de calor y debido al aumento del consumo de agua, se debe tener la precaución de reducir la dosis, en relación directa con el consumo de agua. Se debe considerar que aquellos pollos confinados en casetas, cuya temperatura es 1°C mayor de lo considerado como ideal para su edad, consumirán 9% más de agua, con los subsecuentes efectos de toxicosis que ocurren cuando las temperaturas son extremas o cuando los animales se encuentran en lugares con mala ventilación.

Interacciones

Se encuentra en combinación con dimetridazol, dipirona, eritromicina, clorhidrato de oxitetraciclina, ácido acetilsalicílico, ampicilina o ambroxol.

Tiempo de retiro

En aves, al administrar dosis de 100 mg/kg de furaltadona en el alimento y manejando un tiempo de retiro de siete días, se encontró una concentración máxima de 0.2 ppm en huevo.

En bovinos se estudió el comportamiento de la furaltadona y se determinó una vida media de 13 min; después de un día ya no se encontraron trazas del material radiactivo inyectado en carne ni en leche. En otros estudios en prerrumiantes se le encontró una vida media de 2½ h y una eliminación casi total en 24 horas.

Nitrofurazona

La nitrofurazona tiene buena actividad antibacteriana, aun en presencia de materia orgánica como sangre y suero. Su nombre químico es 2-[(5-nitro-2-furanil)metilen]hidrazinacarboxamida,5-nitro-2-furaldehído semicarbazona (fig. 16-3). Su fórmula condensada es $C_6H_6N_4O_4$ y tiene peso molecular de 198.14 Da. Es un polvo cristalino amarillo a amarillo limón, inodoro y termoestable. Es poco soluble en agua y alcohol, soluble en soluciones alcalinas e insoluble en éter.

Fig. 16-3. Fórmula estructural de la nitrofurazona.

Cuadro 16-2. CMI_{90} de la nitrofurazona

Microorganismos	CMI_{90}	Microorganismos	CMI_{90}
Grampositivos		**Gramnegativos**	
Enterococcus spp.	16	*Bacteroide nodosus*	4
Staphylococcus aureus	8	*E. coli*	4
Streptococcus uberis	16	*Helicobacter pylori*	0.5
Micoplasmas		*Klebsiella sp.*	64
Mycoplasma hyorhinis	8	*Moraxella bovis*	1
		Proteus sp.	64
		Pseudomonas sp.	>256
		Salmonella sp.	8
		Serpulina hyodysenteriae	16

Farmacocinética

La nitrofurazona se absorbe de manera errática en el tubo digestivo. Sin embargo, se sabe que puede absorberse a través de una solución de continuidad en la piel y por vía parenteral, aunque esto es sólo experimental, pues es muy neurotóxica. Su distribución y excreción no han sido estudiadas. En el cuadro 16-2 se presenta su CMI_{90} para algunos microorganismos.

Indicaciones y dosis

Tiene diferentes usos terapéuticos en cerdos, bovinos, ovinos, cabras, pollos, pavos y peces. Se le usa principalmente por aplicación tópica en el tratamiento de heridas, infecciones cutáneas y de vías urogenitales.

CABALLOS: su efecto como cicatrizante es cuestionable en otras especies, excepto en caballos, en los que retarda la velocidad de la granulación típica de esta especie y permite la epitelización de la herida.

CERDOS: para la terapéutica de enteritis bacterianas se recomienda utilizar 120 ppm en el agua de bebida por un periodo no mayor de tres a siete días.

AVES: en el tratamiento de enteritis bacterianas se recomienda usar 80 ppm en el agua de bebida por no más de siete días, y también se puede administrar en el alimento a razón de 300 ppm/7 días.

VACAS: es útil en el tratamiento de la mastitis y se puede combinar con penicilinas por vía intramamaria. Se recomienda usar una solución al 0.2 por ciento.

La DL_{50} en ratas es de 590 mg/kg por vía oral.

Efectos adversos

Al aplicarla por vía tópica pueden ocurrir reacciones alérgicas, que desaparecen al discontinuar el tratamiento. En algunos casos impide la cicatrización, aunque mantiene la herida sin contaminar. En becerros no se recomienda utilizar la nitrofurazona por VO, ya que puede generar parálisis del tren posterior y convulsiones. En aves mayores de tres meses, particularmente en gallos, afecta la espermatogénesis, por lo que no se recomienda utilizar la nitrofurazona por periodos prolongados.

Interacciones

Puede combinarse con penicilinas para el tratamiento de mastitis. Se le ha encontrado mezclada con ampicilina y ácido acetilsalicílico. Es incompatible con el ácido nalidíxico.

Tiempo de retiro

En pollos se ha detectado que en hígado se encuentra el nivel máximo de residuos (113 ppb), y el menor, en músculo (0.7-9 ppb). A los dos días de concluido el tratamiento no se detectaron residuos. Después de administrar una dosis de 100 mg/kg en el alimento, a los siete días de retiro se encuentra en huevo una concentración máxima de 0.5 ppm. Se recomiendan de 10-14 días de retiro de rastro.

Nitrofurantoína

La nitrofurantoína es un nitrofurano sintético. Su nombre químico es 1-[[(5-nitro-2-furanil) metilen]amino]-2, 4-imidazolidinodiona; N-(5-nitro-2-furfuriliden)-1-aminohidantoína (fig. 16-4). Su peso molecular es de 238.1

O_2N O N N NH O O

Fig. 16-4. Fórmula estructural de la nitrofurantoína.

Da. Su fórmula condensada es $C_8H_6N_4O_5$. Es un polvo cristalino y de color amarillo, con olor suave, poco soluble en agua (190 mg/ml) y alcohol; la solubilidad se incrementa en soluciones alcalinas, pero no su actividad; su pKa es de 7.2. Es fotosensible y no se debe congelar. Se descompone al entrar en contacto con algunos metales.

Espectro

Ataca microorganismos gramnegativos y algunos grampositivos. Su espectro incluye *E. coli, Klebsiella sp., Enterobacter sp.*, enterococos, *Staphylococcus aureus* y *S. epidermidis, Enterobacter sp., Citrobacter sp., Salmonella sp., Shigella sp.* y *Corynebacterium sp.* Tiene escasa o nula actividad contra *Proteus sp., Serratia sp.* y *Acinetobacter sp.*, y definitivamente no actúa contra *Pseudomonas sp.*

Farmacocinética

La nitrofurantoína se absorbe rápidamente en el intestino delgado. Actúa mejor en medios con pH ácido. Se prefiere administrarla en forma de macrocristales para evitar malestar gastrointestinal por una absorción demasiado rápida. De esta manera también se logran valores urinarios más prolongados. Tiene vida media plasmática de 20-30 min y se une a las proteínas plasmáticas en un porcentaje de 20-60%. Las concentraciones encontradas en humor acuoso y en los líquidos cefalorraquídeo y prostático son generalmente bajas. Se logra una concentración urinaria máxima a los 30 min de administrada y se excreta rápidamente, lo que hace que tenga que administrarse hasta tres veces al día. El 50% del fármaco se biotransforma principalmente en el hígado, y el resto se elimina sin cambios por filtración glomerular y secreción tubular. Atraviesa la placenta, y sólo una mínima cantidad se encuentra en la leche.

Indicaciones y dosis

Se considera a la nitrofurantoína un antiséptico urinario; se utiliza principalmente en pequeñas especies y ocasionalmente en caballos. No se recomienda para el tratamiento de abscesos renales corticales o perinéfricos, ni para infecciones sistémicas.

Perros y gatos: 2-4 mg/kg/6 h/3-5 días por VO. Si la infección es crónica se deberá usar otro antimicrobiano, pues la nitrofurantoína puede inducir efectos tóxicos.

Caballos: 2.5-4.5 mg/kg/8 h por VO, o bien 10 mg/kg/12-24 h/2-3 días por vía oral.

Efectos adversos

La nitrofurantoína no se debe aplicar a animales que sufran algún tipo de insuficiencia renal, ya que puede ocasionar intoxicación, con signos que van desde un simple mareo y vómito, hasta un cuadro nervioso grave y anemia hemolítica. Es común encontrar alteraciones gastrointestinales en perros y gatos, las cuales se reducen si el fármaco se administra con la comida y utilizando preparaciones de buena calidad farmacéutica (con macrocristales). A la nitrofurantoína se le relaciona con infertilidad en perros. En perros y gatos provoca hepatopatía. En animales muy jóvenes puede teñir los dientes de amarillo. Se ha relacionado con edema pulmonar en seres humanos, pero esto no se ha documentado en veterinaria.

Interacciones

Se descompone cuando entra en contacto con metales, a excepción del aluminio y el acero inoxidable. No se recomienda el uso de quinolonas ni fluoroquinolonas con nitrofurantoína, pues sus efectos son antagónicos. No se absorbe en presencia de antiácidos. El probenecid puede inhibir la excreción renal de nitrofurantoína, aumenta su potencial tóxico y reduce su eficacia contra las infecciones urinarias. Los antiácidos que contienen trisilicato de magnesio pueden inhibir la absorción GI de la nitrofurantoína. Los fármacos anticolinérgicos incrementan su biodisponibilidad.

Bacitracina

La bacitracina es un antibiótico producido por *Bacillus subtillis* cepa traci-1, que fue aislado por Johnson y colaboradores en 1945 a partir de una muestra del tejido dañado de una fractura expuesta de una paciente llamada Margaret Tracy, por lo que al fármaco obtenido se le llamó "bacitracina". Es un complejo polipeptídico que cuenta en su estructura con aminoácidos de los grupos D y L y un anillo de tiazolidina (fig. 16-5). Se conocen 10 tipos de bacitracinas, las más importantes de las cuales son las A, B, C, D, E, F y G. La más utili-

Fig. 16-5. Fórmula estructural de la bacitracina.

zada es la bacitracina A, y su fórmula condensada es $C_{66}H_{103}N_{17}O_{16}S$. Es un polvo de color blanco grisáceo a amarillo; la bacitracina zinc es menos amarga que la bacitracina sola. Es soluble en agua, metanol, alcohol bencílico, etanol y alcohol isopropílico. Es estable a una temperatura de 37°C hasta por 15 meses, pero a 56°C pierde su actividad rápidamente. En refrigeración (4°C) conserva el 90% de su potencia hasta dos meses. Es fotosensible, por lo que pierde potencia cuando se expone a la luz. Tiene peso molecular de 1 448 Da. El pH de la bacitracina en solución acuosa es de 5-7. Resiste la acción de los jugos gástricos. Contiene 40-50 U/mg, y cada unidad contiene 26 μg del fármaco estándar.

Farmacodinámica

La bacitracina es un agente bactericida con efecto dependiente de la dosis. Actúa inhibiendo la síntesis de la pared celular al impedir la formación de filamentos de peptidoglucano, produce alteraciones que hacen a las bacterias aún más susceptibles a la acción de otros antimicrobianos, inhibe la síntesis proteínica y bloquea reacciones de fosforilación no específicas. Su actividad requiere de la presencia de cationes bivalentes como el zinc.

Espectro

Actúa principalmente contra bacterias grampositivas. Su espectro es similar al de la penicilina G y actúa contra microorganismos resistentes a ésta. Con tan sólo 0.1 UI/ml se inhiben *Streptococcus pyogenes, Clostridium sp.* y *Corynebacterium sp.* Contra *Staphylococcus sp., Streptococcus viridans, Haemophilus influenzae* y bacterias coagulasapositivas se requiere 1 UI/ml. En el caso de *Fusobacterium sp.* y *Actimomyces sp.* se requieren 0.5-5 UI/ml. Curiosamente, *Serpulina sp.* y *Entamoeba histolytica* son altamente susceptibles a 0.1 UI/ml.

El desarrollo de resistencia bacteriana es poco común y ocurre muy lentamente; de hecho, no se conocen enzimas bacterianas que la destruyan. Por otro lado, cabe señalar que no induce resistencia cruzada con otros antibióticos. Sin embargo, algunas cepas de *Staphylococcus sp.* son resistentes a la bacitracina, aun sin haber tenido contacto previo con ella. Algunos bacilos gramnegativos y hongos son resistentes; una bacteria con esta característica es *Pasteurella multocida.*

Farmacocinética

Cuando se administra por VO casi no se absorbe del intestino, y en las heces se recupera el 95% de la dosis total administrada por esta vía. El resto de la dosis se absorbe y posteriormente se elimina por la orina. No se debe aplicar por vía parenteral debido a su potencial nefrotóxico. En ensayos experimentales se encontró que al administrarla por vía IM alcanza concentraciones terapéuticas hasta 6-8 h después de la aplicación. En forma de preparaciones óticas o colirios no se absorbe. Su actividad no es afectada por la presencia de sangre, líquidos orgánicos y detritos celulares.

Indicaciones y dosis

Cerdos: la bacitracina se utiliza como profiláctico contra la disentería porcina y se adiciona en el alimento. También es eficaz como profiláctico en el agua de bebida, a razón de 26 mg/L contra enteritis necrótica por *Clostridium perfringens* tipo A; para el tratamiento se utiliza una dosis de 50-100 mg/L/5-7 días. Sin embargo, como antibiótico terapéutico ofrece poca eficacia en comparación de otros fármacos. Puede disminuir la resistencia de *E. coli* a otros antimicrobianos. Al alimentar cerdos con dietas complementadas con bacitracina metilendisalicilato se abate la gravedad de las diarreas producidas por *Serpulina hyodisenteriae.*

Bovinos, ovinos, caprinos y equinos: se puede administrar tópicamente o en la conjuntiva, una o varias veces al día según la evolución.

Existe una sal, la bacitracina zinc, que se administra vía tópica y es útil en infecciones cutáneas, ya que tiene efecto astringente y reduce la inflamación.

Efectos adversos

Por vía parenteral produce intensa nefrotoxicosis que provoca proteinuria y hematuria. En casos muy aislados, se presenta hipersensibilidad cutánea, que desaparece al retirarse el fármaco del alimento.

Interacciones

La bacitracina comúnmente se combina con otros antibióticos que se absorben poco, con actividad contra gramnegativos y que se aplican por vía tópica. La combinación sinérgica más conocida y de utilidad es la de bacitracina con polimixina B y neomicina, la cual se puede encontrar en forma de pomadas, colirios o soluciones de aplicación ótica.

La bacitracina zinc se precipita en presencia de sales de metales pesados y es inactivada por benzoatos, salicilatos y tanatos.

Comercialmente se encuentra en combinación con clotrimazol, dexametasona, neomicina base, prednisolona y/o clorhidrato de tetraciclina, con lo que aumenta su espectro y en otros casos mejora las inflamaciones.

Tiempo de retiro

Se ha administrado por vía intramamaria para el tratamiento de la mastitis, y se menciona que se elimina por leche sin producir residuos en tejidos en un plazo de cinco días para un vehículo no oleoso.

Polimixinas

Las polimixinas B y E son los fármacos menos tóxicos de un grupo de cinco polimixinas a las cuales se les ha designado alfabéticamente A, B, C, D y E. Son antibióticos polipeptídicos derivados de *Bacillus colistinus* (colistina o polimixina E) y *Bacillus polymyxa* (polimixina B), descritos por primera vez en 1940 y de los cuales destaca su actividad contra *Pseudomonas sp.* y *Proteus sp.* Son compuestos hidrosolubles, que se mantienen estables en medios con pH ácido. En medios alcalinos se descomponen fácilmente. Una UI de polimixina se define como la actividad contenida en 1.19 × 10.4 mg; es decir, 1 μg casi es equivalente a 10 UI de polimixina.

Espectro

Ejercen su acción casi exclusivamente contra bacterias gramnegativas en división y en latencia, dado que actúan sobre la membrana y no sobre la pared. Su actividad es 10-100 veces más potente contra bacterias gramnegativas que contra las grampositivas. De hecho, el interés en este grupo nació por su potencial contra *Pseudomonas sp.* Son eficaces contra *Escherichia coli*, *Haemophilus sp.* y *Salmonella sp.*, pero tienen baja actividad contra *Proteus sp.*, *Serratia sp.* y *Providencia sp.* Se considera que las bacterias que son susceptibles lo deben ser a concentraciones de 1-5 μg/mililitro. En el cuadro 16-3 se presentan las CMI_{90} de las polimixinas B y E contra algunos microorganismos.

Se desarrolla resistencia lentamente, como en el caso de *Pseudomonas sp.*, la cual genera nuevas formas para controlar su permeabilidad selectiva. No hay resistencia cruzada entre polimixinas y otros antimicrobianos, pero sí es completa entre la polimixina B y E. Su acción se limita en presencia de pus, cationes divalentes, ácidos grasos insaturados y compuestos cuaternarios de amonio.

Farmacodinámica

Se cree que las polimixinas actúan como detergentes catiónicos a nivel de la membrana celular bacteriana, interfiriendo en el equilibrio de iones y líquidos entre el medio interno y el externo. Se liberan purinas y pirimidinas y se detiene el metabolismo celular. En muchos casos, la alteración de la permeabilidad selectiva es tal, que se induce lisis. Las polimixinas se adhieren a la membrana, al igual que los compuestos cuaternarios de amonio, de ahí que se establece un antagonismo competitivo entre estos dos grupos y no se les debe combinar, por ejemplo, durante el tratamiento de una herida. Se ha relacionado la unión de las polimixinas a los fosfolípidos y polifosfatos con la capacidad de estos antimicrobianos de neutralizar las endotoxinas de enterobacterias como *E. coli*, lo que se ha usado con éxito en el tratamiento de diarreas por *E. coli* y mastitis por este microorganismo, aplicando el fármaco por vía intramamaria.

Farmacocinética

Las polimixinas se absorben lentamente y muy poco por el tubo GI, por lo que las concentraciones plasmáticas son bajas; por ello no resulta de utilidad en el tratamiento de infecciones sistémicas. Existen preparados para aplicación parenteral, ya sea el sulfato de polimixina B o la sal aminometanosulfonato sódico. Esta última es un poco menos nefrotóxica y tiene mejor farmacociné-

Cuadro 16-3. CMI_{90} (μg/ml) de las polimixinas B y E

Microorganismo	Polimixina B	Microorganismo	Polimixina E
Actinobacillus sp.	**0.5**	*Haemophilus somnus*	**<0.1**
Bordetella bronchiseptica	**0.5**	*Bordetella bronchiseptica*	**0.12**
E. coli	**1**	*Actinobacillus pleuropneumoniae*	**1**
Klebsiella pneumoniae	**1**		
Haemophilus somnus	**2**	*Actinobacillus sp.*	**<4**
Pasteurella multocida	**4**	*Campylobacter jejuni*	**8**
Pseudomonas aeruginosa	**8**	*Proteus sp.*	**>128**
Serratia sp.	**20**		
Campylobacter jejuni	**32**		
Salmonella sp., Serratia sp. y Brucella canis	**>100**		

tica. Se unen poco a proteínas plasmáticas y llegan en concentraciones moderadas al líquido intersticial y a la leche. Por ejemplo, en leche sólo se detecta ¼ de la concentración plasmática de polimixina B. Al igual que en las células bacterianas, las polimixinas se pueden unir a ciertas superficies celulares y por ello tienden a acumularse en tejidos, sobre todo con dosis repetidas. Los tejidos donde tienden a acumularse son el hepático y el renal. Se destruyen casi por completo en el intestino. Se excretan con lentitud y sin cambio por la orina, y puede recuperarse casi el 60% de la dosis. Se sabe que se eliminan erráticamente, y aun después de 7-14 días de haber concluido el tratamiento se les puede detectar en orina y/o plasma.

Indicaciones y dosis

La vía tópica y la VO son las más utilizadas, aunque existen preparados parenterales que sólo se usan en bovinos (2 mg/kg/día). No se administran parenteralmente en las demás especies debido a la toxicosis que producen y a la existencia de otros fármacos menos agresivos. Una excepción en que se justifica su uso es en endotoxemias, aunque no deben administrarse por más de tres días, por ser nefrotóxicas en todas las especies.

Becerros y cerdos: diarreas causadas por *E. coli* y *Salmonella sp.* en dosis de 10 mg/kg/día por vía oral.

Perros y gatos: infecciones oculares y otitis por *Pseudomonas aeruginosa.*

Vacas: para mastitis coliforme se usan dosis de 5 mg/kg vía IM, con lo cual se logra una concentración en leche superior a los 2 μg/ml hasta por 4 h, capaz de eliminar la mayoría de los microorganismos problema, pero es incapaz de neutralizar las toxinas presentes; para ello se recomienda por vía intramamaria, sola o combinada a razón de 250-500 mg/cuarto.

Caballos: experimentalmente se ha administrado en endotoxemias, en dosis de 0.6 mg/kg/día por vía intravenosa.

Todas las especies: para las infecciones de piel y mucosas.

Efectos adversos

La aplicación por vía IV puede inducir parálisis neuromuscular y respiratoria, por lo que potencialmente es peligrosa. Existen algunas sales un poco menos tóxicas y que se eliminan más fácilmente, como el aminometanosulfonato sódico, pero aún no se dispone de ellas en el mercado veterinario.

Interacciones (polimixina-neomicina y bacitracina)

Cuando se combinan con sulfas potencializadas, tetraciclinas o algún otro antibiótico, las bacitracinas actúan de manera sinérgica al reducir la actividad de las endotoxinas. Su acción se ve inhibida por cationes bivalentes, ácidos grasos insaturados y compuestos cuaternarios de amonio.

Se sabe que pueden tener un efecto sinérgico con sulfonamidas y con aminopirimidinas (trimetroprim) contra *Proteus sp., Pseudomonas sp.* y quizá contra *E. coli.*

No se ha demostrado que la adición de caolín-pectina mejore su efecto antiinfeccioso o su eficacia antidiarreica.

Polimixina B

En la figura 16-6 se presenta la estructura química de la polimixina B.

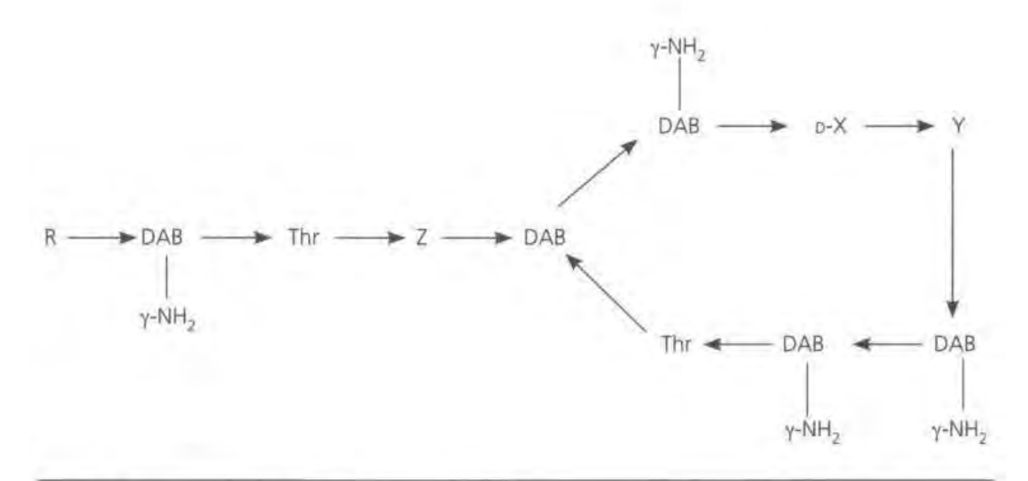


Fig. 16-6. Fórmula estructural de la polimixina B.

Indicaciones y dosis

VACAS: se utiliza sulfato de polimixina B en dosis de 2.5 mg/kg/12 h, pero únicamente por vía IM para el tratamiento de la mastitis producida por microorganismos gramnegativos.

La dosis útil por VO es de 5 mg/kilogramo.

Efectos adversos

La polimixina B es un potente liberador de histamina y es potencialmente nefrotóxica.

Interacciones

La polimixina B tiene efecto sinérgico con neomicina y con bacitracina en una base de petrolato, de tal manera que se logra una combinación de gran utilidad contra infecciones cutáneas. Sin embargo, se requiere limpieza previa del área para disminuir la posible inactivación de la polimixina y del aminoglucósido, y se debe dejar una vía de drenaje para la eliminación de la base de petrolato. Esta combinación se ha utilizado en el tratamiento de otitis externa en perros y en conjuntivitis. Se menciona que esta combinación puede administrarse por vía oral.

La polimixina B puede combinarse con cefalexina para lograr un producto de amplio espectro, pero no se debe olvidar que la polimixina se elimina erráticamente, dando periodos de retiro de ordeña de 6-14 días.

También se ha aplicado junto con EDTA (ácido etilendiaminotetraacético) o con clorhexidina, con lo que se obtiene efecto sinérgico para la limpieza de heridas contaminadas, p. ej., por *Proteus sp.*, *Klebsiella sp.* y *Pseudomonas aeruginosa.*

Se le ha usado por vía intramamaria en la terapéutica de la mastitis por microorganismos coliformes, en dosis de 100-300 mg/cuarto, a menudo combinada con un aminoglucósido que no sea neomicina, pues a esta última se le ha implicado en la aparición de mastitis por *Nocardia sp.*, un problema que amerita el desecho del ganado.

Tiempo de retiro

Se han calculado muchas vidas medias para la polimixina B, que varían de 8 hasta 36 h, lo que indica la dificultad para establecer tiempos de retiro en el caso de este fármaco, sobre todo en pacientes que tienen insuficiencia renal, debido a que se acumula a este nivel y a que se facilita su efecto nefrotóxico en las células epiteliales tubulares.

Polimixina E

En la figura 16-7 se presenta la fórmula estructural de la polimixina E.

Indicaciones y dosis

Para aplicación parenteral se utiliza el colistinmetato sódico. La dosis de polimixina E o colistina es de 3 mg/kg/12 h durante no más de tres días, por vía intramuscular.

CERDOS Y BECERROS: se recomienda la polimixina E (a excepción de las sales aminometanosulfonato) para infecciones por *E. coli.* Esta polimixina es capaz de neutralizar las toxinas, aunque con baja eficacia, y se debe aplicar lo más temprano posible luego del diagnóstico. En becerros se puede administrar por VO en casos de colibacilosis o salmonelosis.

Efectos adversos

Es potencialmente nefrotóxica.

Interacciones

Aunque no se ha demostrado que la adición de caolín-pectina mejore el efecto antidiarreico, existen varios preparados con polimixina E para administración por VO para este fin.

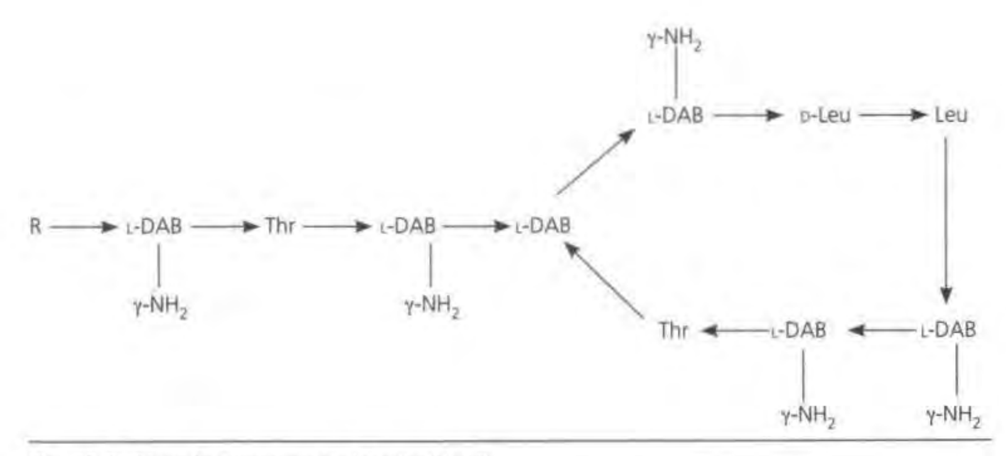


Fig. 16-7. Fórmula estructural de la polimixina E.

17

Quinolonas y fluoroquinolonas

Este capítulo comprende:

Quinolonas y fluoroquinolonas

Generalidades

Las quinolonas y fluoroquinolonas son el grupo de fármacos sintéticos de más desarrollo en la actualidad. En 1960, Leshner puso a disposición de la comunidad médica el ácido nalidíxico, primera quinolona antibacteriana, que fue rápidamente aceptada para la terapéutica de las infecciones de vías urinarias en seres humanos. Con el tiempo, se encontró que rápidamente generaba resistencias bacterianas, lo que limitó su uso. Hasta la fecha se han sintetizado más de 10 000 compuestos diferentes a partir del anillo básico de las quinolonas, y actualmente se distinguen tres generaciones de fármacos con potencia antibacteriana y características farmacológicas cada vez mejores. Los compuestos de tercera generación constituyen una esperanza para problemas agudos y crónicos. Dado el gran desarrollo del grupo quinolónico hasta la fecha, pronto aparecerán nuevos miembros de este grupo que serán más potentes y específicos.

El núcleo básico de las fluoroquinolonas se muestra en la figura 17-1, donde se señalan los sitios en que es posible añadir algún otro radical para buscar nuevas acciones antibacterianas. Abundan los datos acerca de las manipulaciones de la molécula, de tal suerte que aquí sólo se presentan los resultados resumidos de dichos intentos. A los ácidos nalidíxico, pipemídico, piromídico y oxolínico se les denomina quinolonas de primera generación. Sin embargo, en la mayor parte del mundo sólo se hacen distinciones de tipo químico y de potencia antibacteriana, sin que esto signifique una separación por generaciones.

Posición 1

Desde los primeros estudios se descubrió que en la posición 1 existía un largo óptimo de la molécula (índice STERIMOL) de 0.42 nm, lo que correlaciona a un grupo etilo con un sustituto N-1-etilo. Más tarde se encontró que el grupo ideal en esa posición era el ciclopropilo, en función de sus características estéricas, espaciales y de interacción electrónica con su receptor potencial: la girasa de DNA bacteriana (también llamada topoisomerasa II). No obstante, en sustancias como tosulfloxacina, difloxacina y temafloxacina, las cuales poseen un grupo N-1-fluorofenilo, se puede aumentar la eficacia contra anaerobios, aunque sacrificando algo de potencia contra el resto del espectro. Recientemente se encontró que un sustituto *t*-butilo aumenta la eficacia contra grampositivos y gramnegativos, y tiene el nombre clave de BMY-40062.

R1
8
R7
X
N
1
2
7
3
5
4
R6
COOH
5
O

Fig. 17-1. Núcleo básico de las quinolonas y fluoroquinolonas.

Posición 2

Poco se ha logrado a este nivel. Se incluyó un N en esta posición, con lo que se lograron importantes ventajas farmacocinéticas, pero a costa de perder potencia antibacteriana. Para resolver este problema se ha incluido en lugar de N un grupo S ligado cíclicamente al benceno. Aún no se tienen datos clínicos de esta sustancia, que se presenta con el nombre de sustancia azufrada.

Posiciones 3 y 4

Ahí no se han podido modificar los grupos carboxilo y cetona, aparentemente necesarios para la unión de la molécula a la girasa de DNA. Un fármaco experimental derivado de la ciprofloxacina (A-62824), con un anillo isotiazol, tiene potencia cuatro a 10 veces mayor que ésta, lo que probablemente se deba a que el N actúa como un protón ácido, de la misma manera que el radical carboxilo. También se ha detectado que la posición en un mismo plano del grupo cetona y el grupo carboxilo es esencial para mantener la capacidad de unión a la girasa de DNA.

Posición 5

Aunque se han intentado sustituciones en esta posición con grupos N, NH_3, halo y alquilo, no se han logrado resultados importantes. Hay opiniones encontradas acerca de las llamadas aminoquinolonas, pues algunos mencionan que tienen menor eficacia antibacteriana y otros sostienen lo contrario.

Posición 6

De las sustituciones a este nivel con H, F, Cl, Br, CH_3, SCH_3, $COCH_3$, CN y NO_3, sin duda el flúor constituyó el avance más importante de las quinolonas de primera generación, que permitió se convirtieran en las de segunda generación, llamadas fluoroquinolonas.

Posición 7

En esta posición se han intentado numerosas manipulaciones, con mayor o menor éxito. Se ha visto que la afinidad por la girasa de DNA aumenta de manera directamente proporcional al volumen del sustituto; es decir, las moléculas lineales en este radical muestran

menos potencia que los radicales cíclicos de enrofloxacina y danofloxacina; esta última es muy voluminosa y liposoluble, debido a su grupo diazobicicloalquilo en esta posición. Aunque las fluoroquinolonas inicialmente actuaban casi exclusivamente contra gramnegativos, las modificaciones en su estructura han incrementado su espectro y atacan incluso a grampositivos y a bacterias atípicas, incluyendo micobacterias y micoplasmas. Según los últimos estudios, la sustitución en la posición 7 de las quinolonas de tercera generación tiene poco efecto electrónico o estérico sobre la disociación del carboxilo de la posición 3, pero debido al grupo de reacción básica funcional en esta posición, estas sustancias tienen pKa más alto que el proporcionado por el nitrógeno heterocíclico. Esto tiene un gran efecto sobre su solubilidad y su coeficiente de partición, lo que a su vez determina sus excelentes propiedades farmacocinéticas de penetración tisular, lenta eliminación y por ello eficacia clínica.

Posición 8

En este sitio, la sustitución por un radical N (tosufloxacina) ha mejorado los rasgos farmacocinéticos, aunque no tanto los antimicrobianos, de manera que la pérdida de la actividad *in vitro* se sustituye por una mejor actividad *in vivo.*

En el cuadro 17-1 se resumen las principales características de las quinolonas por generación.

Dado lo prolífico de la molécula de las quinolonas, es difícil establecer todas las posibles relaciones entre estructura y actividad; por ello, desde un punto de vista veterinario, lo importante es que se le someta a pruebas farmacológicas antes de definir su valor clínico. Con dichas modificaciones, algunas quinolonas han aumentado su absorción, actividad antimicrobiana o toxicidad. No se ha demostrado que se logre una mayor eficacia añadiendo más flúor a diversas partes de la molécula de las quinolonas. Por ello, si sale al mercado una nueva quinolona que por estar bifluorada o trifluorada se promueve como antibacteriano más eficaz, será necesario conocer los detalles de la influencia de los átomos de flúor adicionales en la actividad antibacteriana y en su farmacocinética.

Farmacodinámica

El sitio de acción de todas las quinolonas y fluoroquinolonas es la girasa de DNA o topoisomerasa II, una enzima esencial para la duplicación del material genético bacteriano. De modo simple, puede decirse que el DNA constituye un material que se encuentra aglomerado y que la función de la girasa de DNA consiste en convertirlo en lineal y girarlo en sentido contrario a la torsión normal de la doble hélice, para así permitir que el material genético se duplique, transcriba, repare y recombine. Las quinolonas interrumpen la unión de la girasa de DNA al material genético. Por todo lo anterior, la inhibición de estos procesos genera el bloqueo de múltiples funciones celulares, muchas de ellas vitales, y de ahí el

Cuadro 17-1. Características de las generaciones a las que pertenecen las principales quinolonas y algunas de sus diferencias

Generación	Quinolona	Comentarios
Primera	Ácidos nalidíxico, pipemídico, piromídico y oxolínico	
Segunda	Ciprofloxacina, norfloxacina, flumequina, cinoxacina, tosufloxacina, enoxacina y difloxacina	El flúor en la posición 6 distingue a las quinolonas de la segunda generación. Se caracterizan por poseer mayor potencia y utilidad clínica. Si se quiere dividir a las quinolonas, esta sustitución es una verdadera marca, ya que con el F se mejora 2 a 17 veces la unión a girasa de DNA y 1 a 70 veces la penetración celular con respecto a las quinolonas que no tienen ese F en posición 6. Esta adición mejora su acción frente a grampositivos. Norfloxacina, enoxacina y ciprofloxacina se distinguen además por tener un radical piperazín-1-ilo.
Tercera	Enrofloxacina, danofloxacina, sarafloxacina, ofloxacina, amilofloxacina, tosufloxacina, fleroxacina, esparfloxacina y pefloxacina	Los cambios en la posición 7 diferencian a las quinolonas de tercera generación. Poseen un anillo 4-metil-piperazín-1-ilo.

carácter bactericida de las quinolonas. Es importante señalar que aunque todas las quinolonas tienen efecto sobre la girasa de DNA, cada una tiene variaciones en su forma de actuar. Algunas fluoroquinolonas como la norfloxacina también actúan directamente sobre el DNA. La girasa de DNA o topoisomerasa II es el sitio de unión de las quinolonas y consiste en dos subunidades: GyrA y GyrB. Se cree que matan a las bacterias debido a un efecto combinado de inhibición metabólica y destrucción del material nuclear e incluso de la girasa de DNA. Las fluoroquinolonas son en su mayoría hasta cuatro veces más potentes como bactericidas a la misma concentración considerada como mínima inhibitoria, lo que las hace especialmente atractivas para el uso clínico. Las fluoroquinolonas en general y en particular las de tercera generación no se inactivan en presencia de suero, actúan independientemente del tamaño del inóculo y pueden ejercer su efecto antibacteriano a nivel intracelular. Investigaciones recientes sugieren que existe un segundo sitio de unión: la topoisomerasa IV.

Espectro

En general, las quinolonas de primera generación tienen una actividad limitada y un efecto sólo contra algunas bacterias gramnegativas. El espectro aumenta en las de segunda generación, de las cuales la flumequina es la más débil *in vitro* y carece de efecto sobre micoplasmas. Las otras fluoroquinolonas de segunda generación tienen actividad importante contra *Pseudomonas sp.*, *Chlamydia sp.*, *Mycoplasma sp.*, *Ureaplasma sp.*, *Legionella sp.*, *Pasteurella sp.*, *Haemophilus sp.*, *Campylobacter sp.*, *Mycobacterium sp.* y *Staphylococcus sp.*; algunos estreptococos han demostrado cierto grado de resistencia.

Sin duda las fluoroquinolonas más potentes del grupo son las de tercera generación, que son activas contra todas las bacterias antes mencionadas y contra *Brucella sp.*, *Rickettsia sp.*, *Coxiella burnetii* y *Plasmodium falciparum*, con menor actividad contra *Streptococcus sp.* y *Nocardia sp.* y casi nula contra anaerobios. Algunas citas indican que las fluoroquinolonas pueden tener efectos importantes contra *Nocardia asteroides*. En un estudio la ciprofloxacina fue activa contra 50% de las cepas probadas, y la tosufloxacina (tercera generación) fue 100% eficaz contra esta bacteria. Se ha estimado que para que una fluoroquinolona tenga efecto clínico importante tiene que lograr una $Cp_{máx}$ que sea 10-12 veces superior a CMI, o bien que el valor del área bajo la curva (AUC), dividido entre CMI, sea mayor de 125 (AUC/CMI >125).

En el cuadro 17-2 se presenta una relación de las CMI aproximadas para estos fármacos con base en lo informado en la bibliografía especializada.

En México ya se han usado con éxito varias fluoroquinolonas en el tratamiento de la mastitis, y aunque se han publicado pocos informes, se considera que las fluoroquinolonas de segunda y tercera generaciones son eficaces contra la mayoría de los microorganismos patógenos habituales de esta entidad, con la ventaja de que no interfieren en las defensas orgánicas, lo cual es una característica notable de estos grupos de quinolonas y que no es común de la mayoría de los antibacterianos. Por esta cualidad, se les ha considerado una de las opciones potenciales para desarrollar formas farmacéuticas para el tratamiento de las mastitis crónicas, incluso aquellas causadas por especies de *Staphylococcus aureus* forma "L" intracelulares. No obstante, por la presencia de posibles metabolitos en la leche que pueden durar tres o cuatro días, no es recomendable indicar quinolonas para

Cuadro 17-2. Espectro y CMI aproximadas de fluoroquinolonas de tercera generación

Bacteria	CMI (µg/ml)	Bacteria	CMI (µg/ml)
E. coli	0.06	*Pasteurella multocida*	0.008
Klebsiella sp.	0.06	*Pasteurella haemolytica*	0.06
Salmonella sp.	0.03	*Vibrio parahaemolyticus*	0.20
Proteus sp.	0.25	*Treponema hyodysenteriae*	4.00
Serratia marcescens	0.12		
Citrobacter sp.	0.25	*Bacillus cereus*	0.25
Yersinia sp.	0.01	*Staphylococcus aureus*	0.12
Campylobacter sp.	0.25	*Streptococcus sp.*	0.75
Pseudomonas aeruginosa	0.75	*Corynebacterium pyogenes*	0.75
Brucella canis	0.25		
Bordetella bronchiseptica	0.50	*Listeria monocytogenes*	1.75
Moraxella bovis	0.03	*Erysipelotrix sp.*	0.06
Haemophillus sp.	0.02	*Mycoplasma sp.*	0.25
		Actinobacillus sp.	0.03
		Bacteroides sp.	1.60
		Clostridium perfringens	0.50

tratamiento de la mastitis sino hasta contar con mayores elementos acerca de la persistencia de residuos.

Resistencia

La resistencia a las quinolonas se desarrolla con mayor rapidez que hacia las fluoroquinolonas. Se sabe que de manera natural la resistencia a las fluoroquinolonas de tercera generación es notablemente baja, con una frecuencia de mutaciones inferior a 1×10^9. Aunque se ha logrado seleccionar experimentalmente bacterias resistentes, aún no se ha descrito la inactivación enzimática de las quinolonas y fluoroquinolonas por bacterias. Se ha referido la resistencia cruzada de las quinolonas con las fluoroquinolonas de segunda generación, y se considera posible la resistencia cruzada entre fluoroquinolonas, como enoxacina, cinoxacina, ciprofloxacina y norfloxacina. En todos los casos de antimicrobianos desarrollados hasta la fecha, el uso indiscriminado de las nuevas fluoroquinolonas puede dar por resultado también la generación de resistencias. A consecuencia del mecanismo de acción tan peculiar de estos compuestos, a tantos niveles en el material genético de la bacteria, la resistencia a ellos será menos extensiva y tardará más tiempo en aparecer que en el caso de otros fármacos considerados en el pasado las estrellas de la quimioterapia antibacteriana. No existen plásmidos de resistencia para las fluoroquinolonas, pero sí para las quinolonas. Dado que es común encontrar que la concentración óptima bactericida (COB) de las fluoroquinolonas de tercera generación (enrofloxacina, danofloxacina, sarafloxacina, esparfloxacina, lomefloxacina, ofloxacina) se logra con el doble de la CMI, se ha postulado que para una mayor eficiencia clínica se requieren dosificaciones en forma de bolo (una sola toma o una sola inyección de una dosis lo más grande posible en el menor tiempo factible) para lograr valores plasmáticos lo más elevados posible ($Cp_{máx}$). Esto es, el efecto de estos fármacos depende de que se alcancen valores elevados de $Cp_{máx}$. Por ello, no se recomienda su uso en premezclas alimenticias.

La resistencia ocurre por tres mecanismos:

a) Alteración de los poros hidrofílicos que disminuyen la permeabilidad en la pared bacteriana.
b) Aumento de la salida de quinolonas de la célula.
c) Mutación de la girasa de DNA y por tanto, de los sitios de unión (topoisomerasa II o IV).

Las quinolonas son potentes antibacterianos que, como ya se mencionó, afectan específicamente la girasa de DNA de las bacterias y la topoisomerasa IV. El amplio uso de estos agentes ha contribuido a que se genere resistencia bacteriana a las quinolonas. Estudios previos han mostrado que la resistencia a las quinolonas se genera por mutación en genes microsómicos. Recientemente se descubrió un plásmido multirresistente que codifica la resistencia transferible a las quinolonas. El gen responsable, "qnr", es distinto de aquellos genes quinolona-resistentes conocidos, y según estudios anteriores, su resistencia parece estar restringida a cultivos aislados de *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli*.

Farmacocinética

Es esencial que se conozca la farmacocinética de un fármaco antes de usarlo y dar indicaciones para su uso. Curiosamente, en medicina veterinaria sólo hasta fechas recientes se ha iniciado el estudio de las quinolonas de primera generación y apenas hace poco se trató de definir su cinética por VO, incluyendo el ácido pipemídico. Se encontró que su biodisponibilidad fluctúa alrededor de 39%, muy por abajo del 93% encontrado en el ser humano. Además, se sabe que la unión de las quinolonas de primera generación a las proteínas plasmáticas es alta, como el caso del ácido nalidíxico, que en el hombre es de 90%. Éste es un ejemplo más de las limitaciones que se originan al extrapolar datos de una especie a otra. Recientemente y después de la utilización de las quinolonas de segunda y tercera generaciones es cuando se ha iniciado el estudio formal de la farmacocinética de las quinolonas.

En el cuadro 17-3 se muestra la biodisponibilidad de las quinolonas después de haberse administrado por vía oral.

Ya en el año 1990 se estudió en pollos la cinética de los ácidos oxolínico y piromídico y de flumequina, norfloxacina, enrofloxacina y ciprofloxacina, y se encontró que se pueden absorber bien por el tubo GI. Acerca de dos quinolonas con estructura muy parecida (ciprofloxacina y enrofloxacina), se dice que bajo iguales condiciones experimentales la enrofloxacina logra el doble de las concentraciones plasmáticas y tisulares que la ciprofloxacina, a pesar de que la diferencia entre ambas quinolo-

Cuadro 17-3. Biodisponibidad de varias quinolonas por VO

Quinolona	Biodisponibilidad (%)
Ciprofloxacina	65.06
Perfloxacina	91.25
Ofloxacina	94.36
Norfloxacina	62.99
Enoxacina	87.38
Ácido nalidíxico	60.00
Lomefloxacina	98.00
Temafloxacina	90.00

nas es solamente de un etilo en la posición 4. Las que se absorben más rápidamente son el ácido piromídico y la ciprofloxacina, y las más lentas son flumequina, ácido oxolínico y enrofloxacina. El alimento puede retardar su absorción. Se han determinado las distribuciones en los diversos tejidos clave. De manera global se asegura que las fluoroquinolonas pueden alcanzar valores terapéuticos en sangre y tejidos con mucha facilidad; sobre todo enrofloxacina y danofloxacina, seguidas de sarafloxacina y flumequina.

En 1976 se evaluó en becerros la farmacocinética del ácido oxolínico inyectando por vía IM una dosis de 20 mg/kg, y se concluyó que se debía inyectar cada 4 h para obtener valores plasmáticos adecuados. Con el surgimiento de las nuevas quinolonas y sus características cinéticas, resulta lógico hacer la consideración de por qué no se ha insistido en adecuar el uso del ácido oxolínico en bovinos.

La esparfloxacina presenta los $T_{máx}$ más largos y la $Cp_{máx}$ más baja, con AUC grande. Las otras quinolonas que también presentan AUC grandes son gatifloxacina, moxifloxacina, trovafloxacina y levofloxacina.

El periodo de efecto antibiótico para grapefloxacina, ciprofloxacina, levofloxacina y esparfloxacina se encuentra en rangos de hasta 8 h; en el caso de la trovafloxacina ese rango es de 0.9-10 h, en comparación con el de penicilina + ácido clavulánico, que llega a 2.4 horas.

Indicaciones y dosis

La sarafloxacina fue la primera fluoroquinolona aprobada por la FDA para el tratamiento de animales de producción. El principal uso de las fluoroquinolonas ha sido para el tratamiento de infecciones GI y respiratorias. Tienen diferentes aplicaciones, las cuales se describen al considerar cada uno de los fármacos de este grupo. Las quinolonas de uso oftálmico (ciprofloxacina, norfloxacina y ofloxacina) están indicadas principalmente para infecciones corneales en las que se ven implicados microorganismos gramnegativos.

Se recomiendan como profilácticos previos a una cirugía. No se deben usar suministradores automáticos de agua, sistemas de agua galvanizados o cloradores.

Efectos adversos

En la actualidad, se sabe poco de la toxicidad potencial de las fluoroquinolonas de segunda y tercera generaciones en animales domésticos productivos como aves, cerdos y bovinos (adultos o jóvenes). Como dato curioso, se necesitan más de cinco frascos de 100 ml de las presentaciones comerciales de enrofloxacina o danofloxacina para inducir efectos tóxicos agudos en un cerdo de 10 kg. Como cualquier otro fármaco pueden producir vómito, náuseas, diarrea, dolor de cabeza, trastornos visuales, prurito y en casos graves necrosis en el sitio de aplicación.

Aunque se ha descrito en animales en crecimiento la inducción de artropatías y alteraciones de la estructura del cartílago articular en forma de erosiones, esto no se ha considerado relevante en animales productivos, como cerdos, aves y becerros; este problema tiene particular relevancia en cachorros, gatos en crecimiento y potrillos, y es mucho más acentuado en el caso de algunas fluoroquinolonas, como la ciprofloxacina.

Debido a que la principal vía de eliminación es por la orina, se ha especulado que las fluoroquinonas pueden inducir un daño ulterior en aquellos riñones ya insuficientes y que se manifiesta con cristaluria, nefritis intersticial y sangre oculta en orina. El daño suele ser leve y sólo ocurre con grandes dosis, nunca usadas en clínica.

Ya que la ruta de eliminación de las quinolonas tiene un cometido importante, las quinolonas que se eliminan a través de dos o más mecanismos que no sean la vía renal se pueden utilizar en pacientes que padezcan insuficiencia renal; para quinolonas como esparfloxacina, levofloxacina y gatifloxacina se requiere un ajuste de la dosis en esos pacientes. También se deben de realizar ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia hepática cuando se tiene que utilizar grapefloxacina o trovafloxacina.

A la fecha sólo se ha detectado en animales retardo en los movimientos y conducta anormal con dosis muy por arriba de lo recomendado. Experimentalmente, se ha demostrado en animales de laboratorio que las convulsiones pueden presentarse por vía de la activación de receptores excitatorios de aminoácidos, posiblemente localizados en la región óptica del SNC y no a través de la interacción con receptores inhibitorios gabaminérgicos, como se había sugerido.

La rosoxacina y la perfloxacina inducen opacidad del cristalino después de dosis muy altas durante más de ocho meses, y también se ha informado posible daño testicular y de la espermatogénesis, pero con dosificaciones absurdamente altas de ácido pipemídico, norfloxacina y perfloxacina, por lo que la relevancia de estos efectos es nula en la clínica. Entre los efectos adversos de las quinolonas oftálmicas se encuentran hiperemia conjuntival, mal sabor de boca, fotofobia, edema palpebral, queratitis y náuseas.

Quizá sea importante no dosificar a largo plazo y con dosis excesivas a animales gestantes, aunque hasta la fecha no hay informe alguno de teratogenicidad. Se han efectuado pruebas con danofloxacina y enrofloxacina sobre teratogenicidad, embriotoxicidad y mutagenicidad, pero resultan completamente inocuas.

En conclusión, las quinolonas son muy poco tóxicas para los animales, en particular en las dosis habituales. Se debe continuar con los ensayos pertinentes para evitar

la especulación comercial y el uso inadecuado de este notable grupo de las quinolonas.

Interacciones

No se ha detectado que alguna combinación aumente la toxicidad de estos fármacos en condiciones prácticas en veterinaria, y no se ha detectado que en aves y cerdos reduzcan la actividad fagocitaria, como sucede con las tetraciclinas y los fenicoles. Los antiácidos disminuyen la absorción de fluoroquinonas al quelarse, lo cual limita su eficacia.

En seres humanos la administración de quinolonas se ha relacionado con algunos efectos colaterales, como desorientación, alteraciones motoras y convulsiones, sobre todo con el uso simultáneo de analgésicos como fenbufeno con la ciprofloxacina o la enoxacina. Estos efectos pudieran resultar poco relevantes en veterinaria; sin embargo, se usan varias fluoroquinolonas y analgésicos no narcóticos en perros, caballos y cerdos y pudieran presentarse reacciones similares a las cuales debe estar atento el veterinario. Por ejemplo, se usa acetaminofeno en cerdos y varios AINES en aves.

Hay informes en la bibliografía especializada acerca del uso del ácido acetilsalicílico como promotor de crecimiento, a razón de 200 ppm en el alimento, por lo que se debe tomar especial cuidado de no administrar quinolonas simultáneamente.

Se debe considerar que la absorción GI de las fluoroquinolonas es menor en presencia de alimento y se afecta drásticamente cuando se medica conjuntamente con leche, antiácidos o elementos nutritivos ricos en iones bivalentes y trivalentes.

La nitrofurantoína puede antagonizar la actividad antimicrobiana de las fluroquinolonas. Las fluoroquinolonas pueden exacerbar la nefrotoxicidad de la ciclosporina. Se ha demostrado que la unión de fluoroquinolonas con β-lactámicos, aminoglucósidos y vancomicina tiene cierto efecto sinérgico. Sin embargo, existen investigadores que mencionan que el uso de fluoroquinolonas con otros antibacterianos puede tener un efecto antagónico. Junto con metronidazol aumentan su espectro y se vuelven más útiles para el tratamiento de enfermedades polimicrobianas.

Los productos del metabolismo de las quinolonas pueden deprimir las enzimas microsómicas hepáticas, lo cual reduce el metabolismo y eliminación de otros fármacos que se eliminan por esta vía, p. ej., teofilina y cafeína.

No se deben administrar fármacos que prolonguen el intervalo QT junto con esparfloxacina o grepafloxacina. Se ha encontrado que las quinolonas reaccionan con varios iones metálicos y estructuras cristaloides, formando complejos que disminuyen la biodisponibilidad del antibacteriano, entre los cuales podrían mencionarse boro, cadmio, calcio, cobalto, cobre, hierro, magnesio, aluminio, níquel, plata y zinc.

El ácido nalidíxico desplaza la warfarina de las proteínas plasmáticas y por ello incrementa su efecto anticoagulante. La enoxacina reduce la eliminación hepática de la R-esteomerasa de la warfarina, pero sin prolongar el radio de tiempo de protrombina. Las fluoroquinolonas pueden afectar la producción bacteriana de vitamina K en el intestino y con ello influir en la proporción vitamina K:warfarina en el plasma.

Ciprofloxacina, enoxacina y pefloxacina pueden incrementar las concentraciones de teofilina hasta valores tóxicos. Ofloxacina, fleroxacina y temafloxacina tienen cierto efecto inhibidor sobre el sistema del citocromo P-450, con lo que potencialmente puede haber una baja interacción.

La afinidad de las quinolonas por los receptores del ácido gamma-aminobutírico (GABA) puede inducir efectos secundarios en el SNC. Estos efectos se potencian con algunos fármacos antiinflamatorios no esteroideos.

Ácido nalidíxico

Su nombre químico es 1-etil-1,4-dihidro-7-metil-4-oxo-1,8-naftiridina-3-ácido carboxílico (fig. 17-2). Su fórmula condensada es $C_{12}H_{12}N_2O_3$ y tiene peso molecular de 232.24 Da. El ácido nalidíxico es un polvo amarillo claro y cristalino.

Farmacodinámica

Es bactericida; pierde su eficacia con dosis altas. Promueve la síntesis de proteínas tóxicas al estimular al RNA.

Espectro

Actúa únicamente contra bacterias gramnegativas.

Resistencia

Son resistentes *Pseudomonas aeruginosa* y *Serratia marcescens*. *E. coli* adquiere resistencia fácilmente.

Fig. 17-2. Fórmula estructural del ácido nalidíxico.

La resistencia bacteriana a compuestos como el ácido nalidíxico se produce a nivel de un locus, con lo cual se genera una enzima que no puede ser inhibida por el ácido nalidíxico. Además, éste presenta resistencia cruzada con otras quinolonas de primera generación y algunas de segunda. Sin embargo, es probable que el efecto de resistencia haya sido confundido con el paradójico comportamiento que muestra este antibacteriano, el cual en dosis terapéuticas tiene un efecto bactericida, mientras que en dosis mayores pierde casi toda su acción antibacteriana. Esto se ha explicado en función de que el ácido nalidíxico induce la producción de proteínas autotóxicas en las bacterias. Al incrementarse la dosis se inhiben el DNA y el RNA, se bloquea la síntesis proteínica y con ello se produce el efecto autotóxico mencionado. Es posible que en mayor o menor grado otras quinolonas de primera generación tengan este comportamiento.

Farmacocinética

Su absorción es incompleta y no comparable a lo observado en el ser humano. Aparece en sangre a los 30 min de haberse administrado. La $Cp_{máx}$ se logra en 2 h. Se une en 75-95% a proteínas plasmáticas. A través de un proceso de oxidación, se transforma en ácido 7-hidroxinalidíxico, el cual se conjuga con ácido glucurónico junto con el ácido nalidíxico. El 80% del fármaco se conjuga y se elimina por orina y un 11-33% se elimina en forma activa.

Indicaciones y dosis

El ácido nalidíxico ha sido de gran valor para la quimioterapia de las enfermedades bacterianas, ya que contribuyó con su núcleo básico para la síntesis de las fluoroquinolonas, los compuestos de mayor eficacia en las dos últimas décadas. Es utilizado principalmente para tratar infecciones urinarias.

Perros: 10-15 mg/kg/8 h por vía intramuscular.

Pollos: 10-15 mg/kg/5 días por las vías intramuscular u oral.

Becerros: útil en casos de diarrea a razón de 1 g/becerro, solo o con salicilato de bismuto en dosis de 1-2 g/becerro por vía intramuscular.

La DL_{50} en el ratón es de 3 300 mg/kg por VO, de 500 mg/kg por vía SC y de 176 mg/kg por VO.

Interacciones

A mediados de la década de 1980 el ácido nalidíxico resultó ser una revelación en aves contra infecciones por *E. coli*, pues no se le había utilizado para este fin. Pronto generó resistencia que hizo su uso poco útil, y por ello salió al mercado una presentación inyectable combinada con gentamicina. Es posible que con el uso haya disminuido su eficacia sobre la ERC complicada de las aves, por la rápida inducción de resistencias bacterianas.

Sobre las quinolonas se sabía poco, pero hay estudios del uso del ácido nalidíxico asociado con neomicina o subsalicilato de bismuto en casos de diarrea por *E. coli* en becerros y como antiséptico urinario en pequeñas especies.

Dada la síntesis de proteínas citotóxicas inducida por el ácido nalidíxico en *E. coli* (similares a las proteínas de estrés por calor), es congruente pensar por qué se antagoniza su efecto en presencia de inhibidores de la síntesis proteínica, como tianfenicol y florfenicol, tetraciclinas y rifampicina.

Ácido oxolínico

Su nombre químico es 5-etil-5,8-dihidro-8-oxo-1,3-dioxolo[4,5-γ]quinolina-7-ácido carboxílico (fig. 17-3). Su fórmula condensada es $C_{13}H_{11}NO_5$ y tiene peso molecular de 261.23 daltons.

Farmacodinámica

Inhibe la actividad de la girasa de DNA (también conocida como topoisomerasa tipo II) y bloquea la reproducción bacteriana. Probablemente su efecto se inhiba con dosis altas.

Espectro

Actúa principalmente contra gramnegativos. Induce resistencia con rapidez.

Farmacocinética

Tiene Vd bajo. Con una dosis en aves de 10-30 mg/kg por VO, hay biodisponibilidad de 37-60%. En las especies domésticas su excreción ocurre por vías urinarias, en heces y un 0.5% en el aire espirado.

Indicaciones y dosis

Su principal ruta de administración es la oral, ya sea en el agua de bebida, en el alimento o en forma de bolo.

Fig. 17-3. Fórmula estructural del ácido oxolínico.

Cuadro 17-4. Valores máximos permitidos de residuos (NMR) de ácido oxolínico en diversas especies

Especie	NMR	Tejidos
Bovinos	100 µg/kg	Músculo y riñón
	50 µg/kg	Grasa
	150 µg/kg	Hígado
Cerdos	100 µg/kg	Músculo
	50 µg/kg	Piel + grasa
	150 µg/kg	Hígado y riñón
Pollos	100 µg/kg	Músculo
	50 µg/kg	Piel + grasa, huevo
	150 µg/kg	Hígado y riñón

Cerdos y aves: 20 mg/kg/12 h hasta por cinco días por vía oral.

Becerros: 20 mg/kg hasta por 10 días.

Perros y ratas: induce problemas en el SNC en dosis superiores a 50 mg/kg/día.

Tiempo de retiro

Aparecen residuos persistentes durante ocho a 15 días (cuadro 17-4).

Ácido pipemídico

Su nombre químico es 8-etil-5,8-dihidro-5-oxo-2-(1-piperazinil)pirido[2,3-D]pirimidina-6-ácido carboxílico (fig. 17-4). Su fórmula condensada es $C_{14}H_{17}N_5O_3$ y tiene peso molecular de 303.32 Da. Se encuentra en forma de cristales, no tiene olor y es de sabor amargo. Es soluble en soluciones ácidas y alcalinas, poco soluble en agua y alcohol, y prácticamente insoluble en éter y benceno.

Farmacodinámica

Probablemente su efecto se inhiba cuando se administre a dosis altas.

Espectro

Presenta acción únicamente contra bacterias gramnegativas.

Farmacocinética

En aves y cerdos su absorción es limitada. En aves la biodisponibilidad es baja (máximo 35-50%). Se administraron dosis de 10 y 30 mg/kg de ácido pipemídico a pollos en una sola aplicación, tanto por vía IV como oral. Las variables farmacocinéticas difirieron significativamente entre las dosis únicas por vía IV de 10 y 30 mg/kg. Las variables de $T_{½β}$ fueron de 1-20 min contra 1.2-1.7 horas; Vd en el compartimiento central de 0.12 L/kg y 0.31 L/kg; Vd durante la fase β de eliminación de 1.64 L/kg y 1.05 L/kg, y la eliminación total del plasma de 0.97 L/kg/h y 0.41 L/kg/h, para las dosis de 10 y 30 mg/kg, respectivamente. Después de una sola dosis oral de 10 y 30 mg/kg de ácido pipemídico, éste fue absorbido rápidamente con $T_{máx}$ de 20 y 40 min, $T_{½β}$ de 50 y 40 min; la biodisponibilidad fue de 39 y 61% respectivamente.

Indicaciones y dosis

Todavía no se determinan con precisión sus usos en veterinaria.

Ciprofloxacina

La ciprofloxacina es un metabolito primario con gran potencia antibacteriana, que se utiliza principalmente en medicina humana pero tiene actividad contra bacterias que afectan a los animales domésticos. Su nombre químico es 1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-7-(1-piperazinil)-3-ácido quinolincarboxílico (fig. 17-5). Su fórmula condensada es $C_{17}H_{18}FN_3O_3$ y tiene peso molecular de 331.35 Da. El clorhidrato de ciprofloxacina es un polvo cristalino amarillo claro, ligeramente soluble en agua, que se debe mantener en contenedores que

Fig. 17-4. Fórmula estructural del ácido pipemídico.

Fig. 17-5. Fórmula estructural de la ciprofloxacina.

protejan al producto de los rayos ultravioleta y en lugares con temperatura <30°C. Estructuralmente se diferencia de la enrofloxacina porque ésta tiene un grupo etilo adicional.

Farmacodinámica

Inhibe la girasa de DNA o topoisomerasa II. Actúa en las etapas de duplicación y crecimiento bacteriano; la bacteria muere a los 20-30 min de estar expuesta a la ciprofloxacina. Presenta alta eficacia *in vitro* y es tan potente como la enrofloxacina o la danofloxacina.

Penetración intracelular, espectro y potencia son mayores que en otros miembros de esta generación. Es un agente bactericida y su eficacia depende de la concentración en el lugar requerido.

Espectro

Tiene espectro similar a la enrofloxacina y ataca bacterias gramnegativas, entre las que se encuentran *Pseudomonas aeruginosa, E. coli, Klebsiella sp., Enterobacter sp., Campylobacter sp., Shigella sp., Salmonella sp., Aeromonas sp., Haemophilus parasuis (in vitro), H. paragallinarum, Proteus sp., Yersinia enterocolitica (in vitro), Serratia sp., Bordetella bronchiseptica, P. multocida, Actinobacillus pleuropneumoniae* y *Vibrio sp.*

Dentro del grupo de las fluoroquinolonas, la ciprofloxacina tiene el efecto *in vitro* más potente contra *Mycoplasma sp.* y se menciona que también contra *Pseudomonas aeruginosa.* Sin embargo, en el mundo se ha reservado el uso de la ciprofloxacina para seres humanos, en los que ha resultado de gran eficacia clínica. Algunos países consideran que el uso de ciprofloxacina en veterinaria aumenta la generación de cepas resistentes de patógenos como *Campylobacter sp., E. coli* y *Salmonella sp.*

En el cuadro 17-5 se presentan el espectro y las concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) de ciprofloxacina y norfloxacina.

Farmacocinética

Desde una perspectiva veterinaria, la ciprofloxacina es una fluoroquinolona de segunda generación, dado que a pesar de que tiene notable potencia, su farmacocinética es menos favorable que en las de tercera generación. Se ha descrito que en cerdos tiene biodisponibilidad por VO de 37.3%, y de 53% en becerros. En aves, su biodisponibilidad es inferior en 50%. Se une a las proteínas plasmáticas en un 23% en el cerdo y en un 70% en becerros, limitando su eficacia. Es difícil rastrearla, debido a que se pierde en el organismo hasta el 74% de la dosis administrada en becerros y el 53% en cerdos. En cerdos se metaboliza en el hígado hasta el 46% de la dosis administrada y su vida media es de 2-3 h. La eliminación se realiza por vía renal y se especula que también a través de secreciones intestinales. Por VO se requieren dosis de 20-30 mg/kg en becerros para lograr CMI adecuadas durante 8 h para *Salmonella sp., E. coli* y *Pasteurella sp.* Aparentemente su Vd es bueno cuando se le aplica por vía IV, pero se desconoce si su comportamiento es similar por vía IM. No se cuenta con más datos acerca del metabolito o los metabolitos perdidos. En perros, dosis de 11-33 mg/kg/12 h/4 días por VO permitieron lograr valores plasmáticos que fluctuaron en los extremos de 0.5-5.6 µg/ml, con $T_{máx}$ de 2 h y con vida media de 5 h; el fármaco se concentró en orina y heces. En estos sitios, así como en tráquea y tejido respiratorio, alcanza concentraciones muy por arriba del valor de las CMI para *Proteus mirabilis, E. coli, Klebsiella pneumoniae, Staphylococcus intermedius* y *Pseudomonas aeruginosa.* También se logran concentraciones terapéuticas en próstata y llega a la leche, aunque no se han realizado estudios que validen su uso en mastitis clínicas.

En estudios comparativos con enrofloxacina en pollo de engorda, la ciprofloxacina tuvo buen Vd y eliminación rápida.

Indicaciones y dosis

Se utiliza en enfermedades respiratorias, urinarias y del tubo digestivo.

Cerdos: 7.5 mg/kg/día por vía intravenosa.

Becerros: 5 mg/kg/día por vía intravenosa.

Perros: 5-8 mg/kg/12 h/4 días por VO. Para infecciones de hueso y tejidos blandos la dosis recomendada es de 10-15 mg/kg/12 h por vía oral.

Gatos: 5-15 mg/kg/12 h por vía oral.

Otros usos: para múltiples problemas oftálmicos infecciosos en animales domésticos, particularmente los causados por *Pseudomonas sp.*, se ha utilizado con éxito la ciprofloxacina en forma de colirios. Se ha informado de tratamientos exitosos de queratitis persistentes producidas por microorganismos acidorresistentes en equinos. También se ha usado en otitis, con la aplicación conjunta de ciprofloxacina local y sistémica.

Cuadro 17-5. Espectro y concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) de ciprofloxacina y norfloxacina

Microorganismo	Ciprofloxacina	Norfloxacina
Klebsiella pneumoniae	0.12	0.5
Enterobacter sp.	0.12	0.5
Citrobacter sp.	0.12	1
Serratia marcescens	0.25	1
Proteus mirabilis	0.12	0.25
Proteus sp.	0.25	0.5
Morganella morgagnii	0.12	0.5
Escherichia coli	0.06	0.12
Providencia sp.	0.25	2
Pseudomonas aeruginosa	0.5	8
Acinetobacter sp.	0.5-2	8-64
Haemophilus influenzae	0.06	0.12
Neisseria gonorrhoeae	0.01	0.06
Neisseria meningitidis	0.06	0.03
Moraxella catarrhalis	0.12	0.12
Staphylococcus aureus (meticilina resistente)	0.5	4
Staphylococcus epidermidis	0.5	2
Grupo A. *Streptococcus sp.*	0.5	4
Grupo B. *Streptococcus sp.*	1	16
Streptococcus pneumoniae	2	16
Enterococcus sp.	1	8
Listeria monocytogenes	4	12.5
Bacteroides fragilis	4-128	> 128
Campylobacter sp.	0.25	1
Mycobacterium tuberculosis	1	8
Legionella sp.	0.12	0.5
Chlamydia trachomatis	2	8
Mycoplasma pneumoniae	1-8	12
Ureaplasma sp.	2	32

Efectos adversos

Se ha informado que en gatos produce malestar e inapetencia. Curiosamente, esto no se presenta con la enrofloxacina, por lo que hay poca justificación para usar la primera en sustitución de la segunda.

La inducción de artropatías y alteraciones de la estructura del cartílago articular en forma de erosiones tiene particular relevancia en cachorros, gatos en crecimiento y potrillos, cuando se les administra ciprofloxacina. En estudios realizados en perros jóvenes que padecían una deficiencia de Mg^{2+} en la dieta, la aplicación de ciprofloxacina causó defectos del cartílago articular. Se demostró disminución de proteína colágena, fibronectina, elastina y B1-integrina. No es raro encontrar cachorros paralizados por el dolor por el uso de ciprofloxacina. Por ello no se recomienda su uso en animales jóvenes.

La ciprofloxacina no es teratógena ni embriotóxica y no induce toxicosis hepática ni renal, pero no se reco-

mienda administrarla a pacientes con este tipo de padecimientos. Con la ciprofloxacina oftálmica se pueden formar cristales.

Interacciones

Los antiácidos que contienen Al y Ca^{2+} pueden quelar la ciprofloxacina e inhibir su absorción. Si se administra ciprofloxacina junto con teofilina, aumentan los valores séricos de esta última. El probenecid bloquea la secreción tubular de la ciprofloxacina.

Se menciona que pueden presentarse algunos sinergismos (no predecibles) con aminoglucósidos, cefalosporinas de tercera generación y penicilinas de amplio espectro. Este efecto sinérgico puede ser útil contra *Pseudomonas aeruginosa.*

Aunque la ciprofloxacina tiene actividad mínima contra anaerobios, se menciona que *in vitro* ocurre sinergismo cuando se combina con clindamicina y que es especialmente útil contra *Peptostreptococcus sp.*, *Lactobacillus sp.* y *Bacteroides fragilis.* No se recomienda administrarla junto con nitrofurantoína.

Tiempo de retiro

La posibilidad de encontrar residuos en tejidos es menor con ciprofloxacina, dado que su $T_{1/2\beta}$ es más breve que la de enrofloxacina (que es de 3-5 h). Sin embargo, se requieren dosis más altas para lograr el mismo efecto de la enrofloxacina (por lo menos 50% más). La enrofloxacina tiene AUC más elevado en comparación con la ciprofloxacina; de igual manera se elimina más lentamente y sus residuos permanecen por más tiempo.

Norfloxacina

La norfloxacina es una fluoroquinolona soluble en agua y aprobada en varios países para uso veterinario. Su nombre químico es 1-etil-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-7-(1-piperazinil)-3-ácido quinolincarboxílico (fig. 17-6). Su fórmula condensada es $C_{16}H_{18}FN_3O_3$ y tiene peso molecular de 319.34 Da. Es un polvo cristalino amarillo claro. La sal nicotinato es soluble en agua. La base es soluble en metanol, etanol, acetona, cloroformo, dietiléter y etilacetato.

Fig. 17-6. Fórmula estructural de la norfloxacina.

Farmacodinámica

Tiene efecto bactericida al hidrolizar directamente el DNA. Bloquea la girasa de DNA y los procesos de respiración.

Espectro

Tiene actividad contra gramnegativos y contra algunas bacterias grampositivas. En vista de que la mayoría de los patógenos en aves y cerdos son gramnegativos, podría resultar útil para el tratamiento contra varios patógenos en estas especies.

Tiene actividad contra *Chlamydia sp.*, *Mycobacterium sp.*, *Mycoplasma sp.* (sólo *in vitro*), *Pseudomonas sp.*, *Haemophilus sp.*, *Campylobacter sp.*, *Pasteurella sp.*, *Bordetella bronchiseptica*, *Streptococcus sp.* y *Staphylococcus sp.*

Farmacocinética

Cuando se administra por vía parenteral o VO se absorbe bien, pero se encuentra en diferente concentración dependiendo del tejido; por ejemplo, al administrarse a razón de 400 ppm no alcanza concentraciones importantes a nivel pulmonar contra *Mycoplasma sp.* Sus efectos antibacterianos son ligeramente menos evidentes que los logrados con otras fluoroquinolonas. En perros, se estudió la farmacocinética de la norfloxacina por vía IV utilizando 5 mg/kg y 5, 10, 20 mg/kg por VO; con estas dosis, presentó vida media de 3½ h para la fase de distribución-eliminación y Vd de 1.77 L/kg (casi una unidad menos que la danofloxacina en vacas y cerdos). Su depuración fue de 0.332 L/kg/h y se estimó una biodisponibilidad baja (35%). Como era de esperarse, las concentraciones urinarias fueron muy altas (30-80 µg/ml), y por ello, es posible que se logren concentraciones adecuadas contra infecciones urinarias. También alcanza concentraciones muy elevadas en tubo digestivo, hasta 100 veces las observadas en plasma, por lo que su eficacia a este nivel es muy buena. Logra una buena concentración en tejido muscular. En aves y cerdos, la norfloxacina tiene disponibilidad del 57%. Esto garantiza 43% de actividad en la luz intestinal al aplicarla por VO. Sin embargo, se indican dosis de alrededor de 20 mg/kg dado que es más débil que la enrofloxacina. Al administrarla en pollos sanos e infectados por *E. coli*, se observa que las concentraciones en diferentes tejidos son mayores en los pollos infectados, además de que los residuos persisten hasta por cuatro días en bilis. Los órganos donde tiende a acumularse son riñón e hígado. En pavos, al administrar norfloxacina por VO, IM e IV, se encontró que la biodisponibilidad es mayor por vía IM, y a las 72 h se encontraron las siguientes concen-

traciones: 0.48 ppm en suero, 0.56 ppm en pulmones, 3.2 ppm en hígado, 0.68 ppm en riñón, 0.34 ppm en músculo, 0.40 ppm en bazo, 0.52 ppm en piel, 0.32 ppm en grasa y 50 ppm en heces. Se metaboliza y se excreta rápidamente.

Indicaciones y dosis

Útil para problemas bacterianos respiratorios, digestivos y mixtos. La norfloxacina a razón de 400 ppm (dosis mínima) se ha usado para disminuir con eficacia la gravedad de la neumonía inducida por *Mycoplasma hyopneumoniae*, con el inconveniente de que el tratamiento es costoso.

Se sabe que la norfloxacina tiene potencia considerable contra protozoarios; no se ha ponderado como tal en pollos, pero sí en otras especies.

CERDOS: se utiliza una dosis de 7 mg/kg/12 h/3-5 días en el agua de bebida o en sustitutos de leche, o bien una dosis de 5-7 mg/kg/día/3-5 días, por vía intramuscular.

BECERROS: 7-10 mg/kg/3-5 días, administrados vía intramuscular.

AVES: 175 mg/L/3-5 días en el agua de bebida.

PERROS: para el tratamiento de infecciones urinarias se administran 22 mg/kg por vía oral.

GATOS: 5 mg/kg/3-5 días por vía oral.

La DL_{50} en ratas y ratones VO es >4 000 mg/kg, SC: 1 500 mg/kg, IM: 470 mg/kg, e IV: 220-270 mg/kilogramo.

Se puede encontrar en forma de polvo soluble para agua o en solución inyectable.

Efectos adversos

Al igual que con otras quinolonas, se deben considerar los efectos tóxicos sobre los cartílagos articulares en animales jóvenes o artropatías preexistentes, que son comunes en perros.

Interacciones

Comercialmente se encuentra disponible sola, o en combinación con dexametasona, gentamicina o ácido acetilsalicílico.

Tiempo de retiro

En pavos, cuando se administra en el agua, no se detectan residuos tisulares después de 72 h, por lo que se recomienda un tiempo de retiro de 96 h. No se detectan residuos a los cinco días de administrar norfloxacina por vía IM en becerros.

Danofloxacina

En México se usan dos quinolonas de tercera generación en medicina veterinaria: enrofloxacina y danofloxacina. Esta última cuenta con una buena cantidad de datos que apoyan su uso en veterinaria, y se desarrolló específicamente para ser utilizada en esta área. Su nombre químico es (1S)-1-ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-7-(5-metil-2,5-diazobiciclo[2.2.1]hepta-2-il)-4-oxo-3-ácido quinolincarboxílico (fig. 17-7). Su fórmula condensada es $C_{19}H_{20}FN_3O_3CH_4O_3S$ y su peso molecular es de 357.3 Da. Su espectro es virtualmente idéntico al de la enrofloxacina.

Farmacodinámica

Inhibe la girasa de DNA y bloquea la reproducción bacteriana. Interfiere en todas las reacciones catalizadas por la girasa de DNA y destruye directamente el DNA. Produce paro metabólico. Es bactericida cuando se administra una CMI al doble de la indicada. No interfiere en la fagocitosis.

Espectro

Actúa principalmente contra bacterias gramnegativas. Entre los microorganismos que ataca se encuentran *Mycoplasma sp.*, *Chlamydia sp.*, *Ureaplasma sp.*, *Legionella sp.*, *Mycobacterium sp.*, *Rickettsia sp.*, *Coxiella burnettii*, *Plasmodium falciparum* y *E. coli*. Su actividad es menor contra *Streptococcus sp.* y *Nocardia sp.* y casi nula contra anaerobios. Tiene una tasa extraordinariamente baja de resistencia (1×10^9).

Farmacocinética

En aves y cerdos, la danofloxacina se absorbe bien por VO. Su absorción es rápida, pero los antiácidos la disminuyen. Se han realizado estudios en cerdos a los que se administró una dosis de 5 mg/kg y se demuestra una notable biodisponibilidad (hasta 90%, en comparación con la enrofloxacina, que muestra biodisponibilidad de 80%). Las concentraciones plasmáticas pico que alcanza

Fig. 17-7. Fórmula estructural de la danofloxacina.

la danofloxacina son menores (0.5-1.5 μg/ml) que las conocidas para las quinolonas de primera y segunda generaciones, debido a que el fármaco sale en mayor proporción de este compartimiento para distribuirse en tejidos, en particular el pulmonar. Según algunos estudios en cerdos y bovinos, después de la aplicación IM se logra una $Cp_{máx}$ en 1 h; en cerdos tiene vida media de eliminación de 7 h y en bovinos de 3 h. Se sabe que el tiempo de residencia medio (MRT) y la $T_{½ \beta}$ de eliminación se alargan en animales que padecen un proceso infeccioso activo. Se destaca la notable distribución de la danofloxacina en tejido pulmonar de cerdos, aves y bovinos, con una proporción aproximada de cuatro veces más en pulmón con respecto al plasma en cerdos y becerros, pero no en aves, donde hay valores iniciales de 0.5 μg/ml en 1 h en tejido pulmonar a concentraciones de 0.05 μg/ml a las 12 h (superior en general a la CMI para microorganismos patógenos comunes, incluyendo micoplasmas). Esta distribución es compatible con un elevado V_{AUC} de 2.48 L/kg de danofloxacina en cerdos y becerros. En el cerdo, la danofloxacina se metaboliza en baja proporción.

En un estudio comparativo de danofloxacina (5 mg/kg) contra enrofloxacina (10 mg/kg) en pollos de engorda, se observó una distribución de ambas fluoroquinolonas muy similar en la mayoría de los sitios, con $T_{½ \beta}$ de 10 h y MRT de 6-7 h para ambos. Los valores de $Cp_{máx}$ fluctúan entre 0.5 y 1.0 μg/ml en ambos casos, con $T_{máx}$ cercana a 1½ h. Sin embargo, no se detectó la distribución preferencial de danofloxacina en pulmón, en cuyo caso la enrofloxacina fue incluso superior. El 38-51% del fármaco se elimina por orina y el resto por secreciones biliares.

Indicaciones y dosis

CERDOS: para enfermedades respiratorias: 1-5 mg/kg/3 días vía IM, o 24 ppm/24 días en el agua o 40 ppm en el alimento/20 días. Para enfermedades urinarias: 2-5 mg/kg/3 días.

AVES: 2.5-5 mg/kg por VO o 50 ppm en el agua, hasta por siete días.

BOVINOS: se recomienda solamente contra infecciones respiratorias: 1.25 mg/kg/día/3 días, IV o intramuscular.

Efectos adversos

El núcleo diazobiciclo-alquilo de la danofloxacina induce sedación que puede llegar a ser peligrosa. Cabe señalar que no es prudente utilizar estos fármacos por vía IV en perros y gatos, ya que aún no se identifican con precisión los efectos de algunos derivados con un grupo diazobiciclo-alquilo, pero como se mencionó, se ha observado que produce depresión del sistema nervioso central.

Cuadro 17-6. Valores máximos de residuos (NMR) de la danofloxacina en varias especies de consumo

Especie	NMR	Tejidos
Bovinos	200 μg/kg	Músculo
	100 μg/kg	Grasa
	400 μg/kg	Hígado y riñón
	30 μg/kg	Leche
Cerdos	100 μg/kg	Músculo
	50 μg/kg	Piel + grasa
	200 μg/kg	Hígado y riñón
Pollos*	200 μg/kg	Músculo
	100 μg/kg	Piel + grasa
	400 μg/kg	Hígado y riñón

* No usar en gallinas ponedoras.

Tiempo de retiro

Con las dosis indicadas se recomienda un tiempo de retiro de cinco días para bovinos, tres días para cerdos y 48 h para leche. Cabe mencionar que algunos autores no recomiendan administrarla en vacas lecheras. El fabricante recomienda un periodo de retiro de 28 días en cerdos y becerros (cuadro 17-6).

Enrofloxacina

La enrofloxacina es un derivado de ácido carboxílico y su nombre químico es 1-ciclopropil-7-(4-etil-1-piperazinil)-6-fluoro-1,4-dihidro-4-oxo-3-ácido quinolincarboxílico (fig. 17-8). Su fórmula condensada es $C_{19}H_{22}FN_3O_3$ y tiene peso molecular de 359.4 Da. Se encuentra en forma de cristal y tiene color amarillo pálido. Su punto de fusión se encuentra entre 219-221°C y es ligeramente soluble en agua. Se debe proteger de la luz solar y no congelar.

Fig. 17-8. Fórmula estructural de la enrofloxacina.

Espectro

La enrofloxacina es un antibacteriano de amplio espectro, excelente contra gramnegativos y bueno contra algunas bacterias grampositivas y micoplasmas. No tiene efecto contra anaerobios. Tiene efecto bactericida a concentraciones relativamente bajas.

Es activa contra *Actinobacillus pleuropneumoniae, Actinobacillus suis, Corynebacterium pseudotuberculosis, Bordetella bronchiseptica, Brucella canis, Chlamydia psittaci, Enterobacter sp., Erysipelotrix rhusiopathiae, Haemophilus parasuis* y *Mycoplasma sp.*

Actúa contra diferentes microorganismos dependiendo de la especie; por ejemplo, en perros actúa contra *Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Pasteurella multocida, Proteus mirabilis, Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis* y *Staphylococcus intermedius.* En bovinos ataca *in vivo* e *in vitro Haemophilus somnus, Pasteurella haemolytica* y *Pasteurella multocida.*

En el cuadro 17-7 se muestra la CMI de la enrofloxacina para patógenos aislados de bovinos y aves.

Resistencia

Presenta una tasa extraordinariamente baja de resistencia (1×10^9). La resistencia a la enrofloxacina ocurre por alteración de la girasa de DNA (topoisomerasa II), vía una mutación, y en ocasiones la mutación de las bacterias grampositivas ocurre en la topoisomerasa IV. Otros mecanismos de resistencia ocurren cuando la bacteria afecta las vías de entrada del fármaco o cuando aumenta la salida de enrofloxacina de la célula. La resistencia es mediada por cromosomas, y puede ocurrir resistencia cruzada con otras fluoroquinolonas. En el ser humano se ha encontrado aumento notable de resistencia a las fluoroquinolonas de algunas *Campylobacter sp.*, y se piensa que esto se debe al uso de enrofloxacina en aves y a la transmisión casi exclusiva de estas especies de ese microorganismo al ser humano.

Farmacodinámica

La enrofloxacina y su metabolito activo (ciprofloxacina) actúan como bactericidas porque inhiben la girasa de DNA (topoisomerasa II) y evitan la duplicación bacteriana; la respiración y la división celular se detienen, se interrumpen procesos celulares y se altera la integridad de la membrana.

Las fluoroquinolonas entran en la célula por poros y se acumulan rápidamente en las bacterias; algunas de éstas son capaces de rechazar la entrada del fármaco por un sistema de transporte dependiente de energía, pero la eficacia de las fluoroquinolonas depende de su concentración.

Tienen un efecto posantibiótico por el cual se inhibe la proliferación de los patógenos. La girasa de DNA de animales superiores y mamíferos no es afectada por las fluoroquinolonas. La enrofloxacina es bactericida con el doble de CMI.

Farmacocinética

La adición del grupo etilo en la molécula de enrofloxacina mejora su absorción, pero disminuye su actividad contra *Pseudomonas sp.* La enrofloxacina muestra potencia y cinética muy parecidas a la danofloxacina, aunque se ha puesto menos énfasis en su distribución en tejido pulmonar. La enrofloxacina salió al mercado antes que la danofloxacina y por ello se conoce más sobre sus usos. Cuando se administra por VO tiene biodisponibilidad alta y logra una buena penetración a los tejidos. Se absorbe rápidamente en especies monogástricas y en becerros, pero en los rumiantes adultos no se debe

Cuadro 17-7. CMI de enrofloxacina para patógenos aislados de bovinos y aves

CMI para patógenos aislados de bovinos		
Microorganismos	**Número de aislamientos**	**Rango de CMI (μg/ml)**
Haemophilus somnus	104	0.03
Pasteurella haemolytica	121	0.06
*Pasteurella multocida**	108	0.03
CMI para patógenos aislados de pollos y pavos		
Microorganismos	**Número de aislamientos**	**Rango de CMI (μg/ml)**
E.coli (pollos)	82	0.06
E.coli (pavos)	59	0.06
P. multocida (pavos)*	45	0.03

* Determinada solamente en pruebas *in vitro.*

utilizar esta vía, ya que la absorción es muy baja y varía en 10-50%. En becerros se prefiere la vía parenteral, y de ser necesario, se utiliza la VO con las precauciones correspondientes para evitar la quelación; en este caso se sugiere utilizar un sustituto de la leche para lograr mayores concentraciones. En algunas especies la enrofloxacina se absorbe hasta 80% por VO, alcanzando concentraciones pico en 1½-2 h. En perros la mitad de la $Cp_{máx}$ se logra a los 15 min después de administrar por VO una dosis de 2.5 mg/kilogramo.

En la mayoría de las especies se absorbe bien cuando se administra por vía parenteral. Tiene un buen Vd, se le recomienda para casi todas las especies domésticas con infecciones diversas, incluyendo pulmonares, de piel, urinarias y digestivas, en otitis y, por supuesto, para micoplasmosis en aves y cerdos.

Antes de administrarla se deben realizar cultivos, pruebas de sensibilidad *in vitro* y pruebas para determinar la concentración mínima inhibitoria (CMI) con el fin de conocer la susceptibilidad del patógeno.

La enrofloxacina sufre una desacetilación para convertirse en la ciprofloxacina, que es un metabolito activo en muchas especies. La CMI de la ciprofloxacina es menor para algunos patógenos, que la que se necesita de enrofloxacina. En gatos, después de administrar enrofloxacina por VO, el tiempo promedio de conversión a ciprofloxacina es de 13 min. Después de administrar una dosis por vía IV de 5 mg/kg, la concentración sérica de ciprofloxacina en vacas lactantes es del 35%. Cerca de 40% de la enrofloxacina administrada por vía IV en perros se convierte en ciprofloxacina, y esta última representa el 20% de la concentración sérica total de enrofloxacina. En los patos, con una dosis de 10 mg/kg de enrofloxacina menos de 10% se convierte en ciprofloxacina.

En caballos adultos la concentración sérica de ciprofloxacina representa 20-35% del total de enrofloxacina administrada. En cerdos con 2.5 mg/kg por vía intramuscular, la concentración sérica es de 10-55 por ciento.

Las concentraciones plasmáticas promedio en pollos a las 6, 12 y 24 h después de administrar por VO una dosis de 25 ppm de enrofloxacina en agua de bebida fueron de 0.241, 0.317 y 0.381 µg/ml respectivamente, y después de una dosis de 50 ppm, a las 6 y 24 h fueron de 0.204, y 0.240 µg/ml, en ese orden. En pavos las concentraciones plasmáticas promedio a las 6, 12 y 24 h, después de administrar una dosis de 25 ppm de enrofloxacina en agua de bebida fueron de 0.464, 0.653 y 0.712 µg/ml, respectivamente, y después de una dosis de 50 ppm, a las seis y 24 horas fueron de 0.352, y 0.458 µg/ml, en ese orden.

La enrofloxacina se elimina vía renal, principalmente por filtración glomerular y secreción tubular. Los becerros hasta de una semana de edad presentan una eliminación más lenta que los adultos, y puede ser necesario un ajuste de la dosificación, p. ej., ampliando el intervalo de dosificación.

En potros la vida media de eliminación es de 18 h, más lenta que en los adultos, y cuando se administra por VO se absorbe aproximadamente el 42% de la dosis.

La eliminación de la enrofloxacina en conejos neonatos y hasta los 16 días es significativamente menor en comparación con los adultos. Es posible que existan metabolitos aún no estudiados con actividad antimicrobiana (cuadro 17-8).

A continuación se enumeran en orden decreciente los órganos, tejidos y líquidos en los que se encuentra la mayor concentración de enrofloxacina.

Gatos: con una dosis por VO de 2.5 mg/kg: orina > estómago > intestino delgado > bilis > próstata > hígado > médula ósea > riñón > corazón > músculo > útero > piel.

Perros: orina > estómago > hígado > médula ósea > intestino delgado > riñón-corazón > músculo > útero > piel. (En todos los perros, la concentración prostática es similar a la sérica.)

Patos: con una dosis de 10 mg/kg por vía IM: riñón > hígado > músculo y piel.

Caballos: con una dosis de 5 mg/kg/21 días: heces > hígado > riñón > bazo > suero > estómago > colon mayor > corazón > pulmón > costillas > músculo > íleon > piel > vejiga > cerebro > cristalino > humor acuoso y vítreo. (Después de aplicar dosis múltiples, la orina, el tejido endometrial y el líquido sinovial alcanzan concentraciones mayores a las séricas.)

Conejas: atraviesa la barrera placentaria en conejas, pero no se observan efectos adversos en los gazapos. Con una dosis de 7.5 mg/kg se alcanzan concentraciones terapéuticas en leche de coneja.

Vacas: aparece rápidamente en leche; después de administrarse por vía IV no se ha establecido el efecto de la enrofloxacina en la lactación. Sin embargo, alcanza una concentración máxima a los 30-60 min; después la concen-

Cuadro 17-8. Otros datos farmacocinéticos de la enrofloxacina

Especie	Unión a proteínas y concentración sanguínea
Vacas lactantes	36 a 45%
Pollos	24 ± 2%
Perros	72% (1 µg/ml)
Caballos	22 ± 2%
Cerdos	27 ± 3%
Conejos >30 días Conejas gestantes	40 a 50% 35 ± 5%

tración decrece gradualmente. A las 4 h de haber administrado una dosis de 5 mg/kg puede encontrarse el 0.2% de la enrofloxacina total, y es posible que alcance concentraciones terapéuticas antimicrobianas. La ciprofloxacina (metabolito de la enrofloxacina) también aparece rápidamente en leche (4-8 h después de su administración) y alcanza concentraciones más altas que la enrofloxacina.

Yeguas: después de administrar una dosis de 5 mg/kg por VO, la concentración láctea de ciprofloxacina y enrofloxacina es de 0.25 a 0.78 μg/ml. Con esta concentración, el potro puede ingerir una dosis de 0.1 mg/kg/día, para alcanzar concentraciones plasmáticas que se encuentran por debajo de los límites detectables.

Indicaciones y dosis

En el cuadro 17-9 se presentan algunas recomendaciones para el uso de la enrofloxacina. La actividad bactericida de la enrofloxacina es dependiente de la dosis. Las concentraciones séricas y tisulares pueden encontrarse altas por un periodo largo y ser eficaces contra algunos patógenos.

La CMI es relativamente baja, y dependiendo del animal tratado y la presencia de neutrófilos, la enrofloxacina puede producir también un efecto residual antibiótico y supresión del crecimiento bacteriano, aun cuando las concentraciones hayan caído.

Se utiliza para el tratamiento de salmonelosis, colibacilosis, ERC, infecciones pulmonares, de piel, de vías urinarias, digestivas, otitis y mastitis, y es útil en casi todas las especies domésticas. Su uso no está permitido en animales destinados al consumo humano. Sin embargo, se menciona que una dosis de 10 mg/kg/día es útil para el tratamiento de infecciones en cerdos. En la práctica, los veterinarios de México usan danofloxacina y enrofloxacina en la terapéutica de la mastitis, tanto por vía parenteral como por vía intramamaria, con preparaciones diluidas, y resulta una muy buena opción para el secado sistémico.

Cuando se usa enrofloxacina en aves y se aplica una solución al 0.1% en depósitos de agua, se han encontrado reducciones importantes en la actividad antibacteriana, en especial si los depósitos son de lámina galvanizada, si el agua es dura, si existe un nivel bacteriano en el agua o si las tuberías están sucias. Estos mismos factores afectarán seguramente a otras fluoroquinolonas.

La DL_{50} en el gato es de 125 mg/kg/día/5 días; en el perro, de 125 mg/kg/día/> 11 días por VO; en ratones, por VO es > 5 g/kg; en conejos, es de 500-800 mg/kg; en ratas, es > 5 g/kg administrada por VO; en

Cuadro 17-9. Recomendaciones para el uso de enrofloxacina

Especie/enfermedad	VO	Vía parenteral
Perros y gatos: Infecciones bacterianas	2.5-10 mg/kg/12 h	20 mg/kg/día, vía IM (en Canadá: no más de 6 dosis)
Gatos: *Bordetella henselae** Micobacteriosis cutáneas	5-10 mg/kg/12 h/4-6 semanas 2.5 mg/kg/12 h + enrofloxacina al 2.27% en dimetilsulfóxido, vía tópica 1-2 meses aún después de la recuperación	
Bovinos: Neumonía bacteriana		7.5-12.5 mg/kg dosis única, vía SC o 2.5-5 mg/kg/día/3-5 días
Pollos y pavos: *E. coli* y cólera aviar, *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus sp*. En pavos puede usarse contra *P. multocida*	25-50 ppm/3-7 días en agua de bebida (pueden requerir dosis más altas) 250 mg/L en el agua de bebida	
Cerdos: Shigelosis		5 mg/kg/día/10 días, vía IM
Conejos:* Pasteurelosis	5 mg/kg/12 h/14 días	5 mg/kg/12 h, vía IM
Equinos		7.5-12.5 mg/kg dosis única, vía IM o 2.5-5 mg/kg/24 h
Ovinos (no de consumo)		2.5-5 mg/kg/día, vía IM

* En estas enfermedades no está probada la eficacia.

pavos de un día de edad una dosis de 626 ppm/21 días en agua de bebida puede producir la muerte del 25% de las aves durante los primeros 40 días.

Efectos adversos

En perros, una dosis de 15-25 mg/kg/10-15 días o 50 mg/kg/3 días puede provocar depresión, disminución del apetito, incoordinación y fasciculaciones musculares; los animales se recuperan en 24 h. También en perros, con 50 mg/kg/día/13 semanas por VO, causa anorexia variable o vómito, mientras que una dosis de 25 mg/kg/día/30 días por VO no produce efectos adversos detectables. En cachorros de 15-28 semanas de edad, con dosis de 2-25 mg/kg/día/1 mes se pueden producir lesiones microscópicas en cartílagos, y con 25 mg/kg/día ocurre debilidad de miembros delanteros.

Dependiendo del criterio médico y de las circunstancias, la enrofloxacina no se debe utilizar cuando exista hipersensibilidad a las quinolonas y cuando los animales sean muy jóvenes, ya que su administración durante el periodo de crecimiento se asocia con artropatías y erosión de cartílagos articulares en perros, gatos y caballos; la administración de enrofloxacina debe evitarse en perros de raza mediana y pequeña durante la etapa de crecimiento (dos a ocho meses de edad).

En gatos, perros y caballos se producen artropatías con dosis de 5-25 mg/kg/día/1 mes por VO. En cachorros de 10-18 semanas de edad se observan daños en cartílagos; en gatos de cinco a siete meses de edad se observan los mismos efectos con dosis de 25 mg/kg/día/1 mes por VO, así como cambios en la superficie articular y en algunos casos necrosis del cartílago hialino. En potros se ha informado artropatía. En bovinos, equinos y conejos las reacciones locales pueden perjudicar la calidad de la canal.

En pollos de un día de edad, una dosis de 625 ppm en agua de bebida/21-28 días puede producir disminución en el consumo de agua y pérdida de peso.

Puede causar trastornos del SNC; las quinolonas se asocian con estimulación del SNC producida por secuestros; en perros se debe tener cuidado cuando se administra junto con fenobarbital.

Si hay fallas renales, se puede disminuir la eliminación de enrofloxacina.

Interacciones

Igual que con danofloxacina, se recomienda que no se aplique junto con compuestos que contengan cationes divalentes o trivalentes, como aluminio, calcio, hierro o magnesio, pues reduce la absorción por quelación.

En perros, la depuración de la teofilina se redujo en un 43% con la administración simultánea de enrofloxacina a razón de 5 mg/kg/día; la concentración sérica se incrementa significativamente; la cinética de la enrofloxacina no se afecta. La administración de enrofloxacina junto con otros fármacos que sean metabolizados por enzimas hepáticas puede afectar la cinética de ambos; se ha demostrado que la enrofloxacina inhibe la función microsómica de las oxidasas en pollos de engorda, incluyendo las enzimas hidroxilasa de anilina y N-desmetilasa de aminopirina; la actividad del citocromo P-450 no es afectada en pollos; en el ratón, la actividad de este sistema se afecta indirectamente con la administración de enrofloxacina; no se ha demostrado la inhibición directa de éste con un fármaco específico. El probenecid bloquea la secreción tubular de la enrofloxacina.

Aunque la enrofloxacina tiene actividad mínima contra anaerobios, se menciona que *in vitro* ocurre sinergismo cuando se combina con clindamicina y que es especialmente útil contra *Peptostreptococcus sp.*, *Lactobacillus sp.* y *Bacteroides fragilis*. No se recomienda administrarla junto con nitrofurantoína. Comercialmente se encuentra en combinación con dipirona, trimetoprim y clorhidrato de bromhexina.

La enrofloxacina base requiere de un pH de 10.5 o mayor para solubilizarse. La presentación comercial tiene entonces pH de cuando menos 10, y por tanto su mezcla con otros antibacterianos genera, en la mayoría de los casos, un antagonismo *in vitro*. Por ello se aconseja usarla sola, y si se quiere complementar su efecto con un β-lactámico o con gentamicina, éstos se deberán administrar en otro sitio o por otra vía. En diversos ensayos *in vitro* mediante isobologramas, se ha detectado que la enrofloxacina base tiene efectos antagónicos con β-lactámicos, aminoglucósidos, macrólidos, tetraciclinas, fosfomicina, tianfenicol y florfenicol. Sin embargo, estas interacciones químicas son menos notorias o son retardadas cuando se usa clorhidrato de enrofloxacina o enrofloxacina sódica.

Tiempo de retiro

La solución oral no está permitida en gallinas ponedoras. En pollos y pavos se recomienda un tiempo de retiro de dos días.

La FDA (*Federal Drug Administration*), prohíbe en EUA el uso de enrofloxacina inyectable en animales destinados al consumo humano. No es recomendable utilizarla en vacas lecheras o que estén próximas a parir. En caso de ser utilizada, debe hacerse bajo vigilancia de un veterinario.

La administración por vía SC puede provocar reacciones locales transitorias y dañar la calidad de la canal. En bovinos de engorda se menciona que se requieren por lo menos 28 días para eliminar residuos.

Cuando se ha medicado una parvada, se recomienda que haya un intervalo de descanso de 10-14 días para utilizar las camas de las aves. El excremento se debe remover frecuentemente y no se debe utilizar para que lo consuma el ganado.

Cuadro 17-10. Valores máximos de residuos permitidos de enrofloxacina y su metabolito ciprofloxacina en diversas especies

Especie	NMR	Tejidos
Bovinos	100 µg/kg	Músculo, grasa y leche
	300 µg/kg	Hígado
	200 µg/kg	Riñón
Ovinos*	100 µg/kg	Músculo y grasa
	300 µg/kg	Hígado
	200 µg/kg	Riñón
Cerdos	100 µg/kg	Músculo, piel + grasa
	200 µg/kg	Hígado
	300 µg/kg	Riñón
Pollos*	200 µg/kg	Músculo
	100 µg/kg	Piel + grasa
	400 µg/kg	Hígado y riñón
Conejos	100 µg/kg	Músculo y grasa
	200 µg/kg	Hígado
	300 µg/kg	Riñón

* No administrar en ovejas lecheras y gallinas ponedoras.

En el cuadro 17-10 se presentan las concentraciones máximas de residuos permitidas de enrofloxacina en diversas especies.

Flumequina

El nombre químico de la flumequina es 9-fluoro-6,7-dihidro-5-metil-1-oxo-1H,5H-benzo[il]quinolizina-2-ácido carboxílico (fig. 17-9). Su fórmula condensada es $C_{14}H_{12}FNO_3$ y tiene peso molecular de 261.25 Da. Es un polvo cristalino, soluble en soluciones alcalinas e insoluble en agua.

Farmacodinámica

Presenta mayor afinidad por la topoisomerasa II, así como mayores eficacia, potencia y poder de penetración intracelular.

CH3
N
F
COOH
O

Fig. 17-9. Fórmula estructural de la flumequina.

Espectro

Es eficaz contra *E. coli, Salmonella sp., Pasteurella sp., Pseudomonas sp., Shigella sp., Proteus sp., Klebsiella sp., Haemophilus sp., Staphylococcus sp., Borrelia anserica, Chlamydia sp., Ureaplasma sp., Legionella sp., Campylobacter sp., Mycobacterium sp.*, y *Streptococcus sp.*

Farmacocinética

Cuando se administra por VO, la absorción es buena pero lenta (2 h). Se distribuye uniformemente a todos los tejidos. Un 75% de la dosis administrada se une a proteínas plasmáticas y su biodisponibilidad por VO es de 50%, y es aún mayor conforme se incrementa la dosis. Su volumen de distribución es de 1.48 L/kg. La vida media es de 2-8 h. Algunas formulaciones oleosas no son muy prácticas y no logran valores terapéuticos, además de que se propicia la persistencia de residuos, sobre todo en el sitio de aplicación. En ratas, perros y becerros se biotransforma por hidroxilación y conjugación glucurónica. El 85% se elimina por vía renal en 24 horas.

Indicaciones y dosis

Becerros: se recomienda contra infecciones por *E. coli, Salmonella sp.* y *Pasteurella sp.* Las dosis son muy variables y van desde 6-12 mg/kg hasta 25-50 mg/kg/12-24 h/3-5 días. Se calcula que con una dosis mínima de 25 mg/kg/12 h por vía IM se logran valores terapéuticos. Por VO se requiere de una dosis de 30-60 mg/kg con el mismo intervalo.

Cuadro 17-11. Valores máximos de residuos permitidos (NMR) de flumequina en diversas especies

Especie	NMR	Tejidos
Bovinos	200 μg/kg	Músculo
	300 μg/kg	Grasa
	500 μg/kg	Hígado
	1 500 μg/kg	Riñón
	50 μg/kg	Leche
Ovinos*	200 μg/kg	Músculo
	300 μg/kg	Grasa
	500 μg/kg	Hígado
	1 500 μg/kg	Riñón
Cerdos	200 μg/kg	Músculo
	300 μg/kg	Piel + grasa
	500 μg/kg	Hígado
	1 500 μg/kg	Riñón
Pollos*	400 μg/kg	Músculo
	250 μg/kg	Piel + grasa
	800 μg/kg	Hígado
	1 000 μg/kg	Riñón
Pavos	400 μg/kg	Músculo
	250 μg/kg	Piel + grasa
	800 μg/kg	Hígado
	1 000 μg/kg	Riñón

* No administrar en ovejas lecheras y gallinas ponedoras.

Tiempo de retiro

Estudios realizados en gallinas ponedoras muestran que al administrar una dosis de 200 mg/L de agua de bebida durante cinco días consecutivos se encuentran residuos en huevo hasta 11 días después de la última administración.

En el cuadro 17-11 se presentan los valores máximos de residuos permitidos (NMR) de flumequina en diversas especies.

Sarafloxacina

El nombre químico de la sarafloxacina es 6-fluoro-1-(4-fluorofenil)-1,4-dihidro-4-oxo-7-(1-piperazinil)-3-ácido quinolincarboxílico (fig. 17-10). Tiene peso molecular de 421.83 Da y su fórmula condensada es $C_{20}H_{17}F_2N_3O_3HCl$. Es una fluoroquinolona que se utiliza diluida en el agua de bebida o incorporada en el alimento; esta última indicación es aplicable para peces. No se recomienda almacenarla en contenedores galvanizados, debido a que puede quelarse con los iones metálicos que se encuentren presentes.

Farmacodinámica

Hidroliza la molécula del DNA, bloquea a la topoisomerasa II y aumenta la capacidad fagocítica y bloquea el proceso de reparación celular.

Espectro

Actúa contra *Mycoplasma sp., Mycobacterium sp., Pasteurella sp., Haemophilus sp., Nocardia sp., Bordetella bronchiseptica, Salmonella sp.* Las bacterias presentan baja resistencia.

Farmacocinética

Al administrarse por VO o SC tiene buena absorción. Se distribuye ampliamente en los tejidos. En pulmón pueden encontrarse concentraciones tisulares superiores a las séricas, donde la concentración de sarafloxacina es varias veces mayor que en plasma. Tiene Vd amplio. En pollos, al tercer día de administrarles sarafloxacina en el agua de bebida las concentraciones séricas son:

- 0.052 ± 0.016 μg/ml con 20 ppm
- 0.066 ± 0.02 μg/ml con 30 ppm
- 0.083 ± 0.025 μg/ml con 40 ppm

Cuando se administra por VO, hasta 78% de la sarafloxacina se elimina rápidamente sin cambios y el resto como conjugado.

En el cuadro 17-12 se presenta la CMI de la sarafloxacina para algunos patógenos que afectan a los pollos.

Indicaciones y dosis

La sarafloxacina de uso oral es útil en el control de la mortalidad provocada por *E. coli* en pollos y pavos en crecimiento. Por vía parenteral está indicada en el control de la mortalidad de pollos de un día de edad provocada por ese mismo microorganismo. La sarafloxacina

Fig. 17-10. Fórmula estructural de la sarafloxacina.

Cuadro 17-12. CMI de sarafloxacina para algunos patógenos que afectan a los pollos

E. coli	*Pasteurella multocida*	*Salmonella sp.*
CMI $_{50}$ = 0.03 µg/ml CMI $_{90}$ = 0.06 µg/ml	CMI $_{90}$ = 0.015 µg/ml	CMI $_{90}$ = 0.06 µg/ml

se inactiva al tener contacto con el suelo. Se recomienda un intervalo de 10-14 días para realizar una segunda aplicación y que a las aves se les proporcione una cama limpia. Se debe evitar que los encargados de la granja inhalen el fármaco o tengan contacto directo con él a través de piel, ojos y ropa. Los individuos con antecedentes de hipersensibilidad a las quinolonas deben evitar manejar este producto. En personas existe el riesgo de producir fotosensibilización.

Pollos: 20-40 ppm/5 días en el agua de bebida. La dosis se elige con base en la gravedad de la infección. El clorhidrato de sarafloxacina se recomienda en dosis de 0.1 mg/pollito por vía SC, en la región de la nuca.

Pavos en crecimiento: 30-50 ppm/5 días en el agua de bebida.

Interacciones

No combinar sarafloxacina con la vacuna contra la enfermedad de Marek.

Efectos adversos

Se recomienda no utilizarla en gallinas de reemplazo y progenitoras, debido a que se desconocen los efectos que pudiera tener en las funciones reproductivas. No se presentan reacciones adversas en pollos de uno a dos días de edad, aun cuando se les administre una dosis 10 veces superior a la indicada.

Tiempo de retiro

No se debe administrar en gallinas de postura y no se requiere tiempo de retiro, cuando se utilizan las dosis indicadas.

Otras quinolonas

Difloxacina

Es un derivado arilfluoroquinolona.

Farmacodinámica

También actúa inhibiendo la estructura y función de la girasa de DNA (topoisomerasa II) bacteriana, enzima esencial para la duplicación y transcripción del ácido desoxirribonucleico.

Farmacocinética

Los datos farmacocinéticos muestran que la difloxacina es bien absorbida después de la administración por vías IM y SC y es eliminada eficientemente en la forma original, a través de orina y heces. Sólo una pequeña parte es metabolizada. En bovinos, la biodisponibilidad comparada con la vía IV fue de 88% después de la administración por vía SC y de 95% después de la vía IM. En cerdos es del 92% después de la aplicación por vía IM. El $T_{½}$ de eliminación es de 6.6-8.2 h. La $Cp_{máx}$ es de 1 359 µg/litro.

Indicaciones y dosis

Tiene un amplio espectro antibacteriano y es común utilizarla en infecciones respiratorias sensibles en pollos y pavos.

Perros: tiene un posible uso para el tratamiento de diversas enfermedades bacterianas en dosis de 5 mg/kg/día/10 días por VO. Puede provocar vómito, diarrea e inapetencia.

Pollos: es común utilizarla en infecciones respiratorias sensibles. La dosis es de 10 mg/kg/5 días. Se requiere de un día de retiro y no se debe administrar en gallinas ponedoras.

Cerdos: está indicada para salmonelosis y enterotoxemia en dosis de 2.5-5 mg/kg/24 h/5 días por vías subcutánea o intramuscular.

Bovinos: 2.5-5 mg/kg/24 h/5 días por vías SC o IM. No se debe administrar en vacas lecheras.

En el cuadro 17-13 se presentan los niveles máximos de residuos permitidos (NMR) de difloxacina en diversas especies.

Cuadro 17-13. Valores máximos de residuos permitidos (NMR) de difloxacina en diversas especies

Especie	NMR	Tejidos
Bovinos*	400 μg/kg	Músculo
	1 400 μg/kg	Hígado
	800 μg/kg	Riñón
Cerdos	400 μg/kg	Músculo
	800 μg/kg	Hígado y riñón
Pollos y pavos	300 μg/kg	Músculo
	400 μg/kg	Piel + grasa
	900 μg/kg	Hígado
	600 μg/kg	Riñón

* No administrar en vacas lecheras.

Cuadro 17-14. Valores máximos permitidos de residuos (NMR)* de marbofloxacina en bovinos y cerdos

Especie	NMR	Tejidos
Bovinos	150 μg/kg	Músculo
	50 μg/kg	Grasa
	150 μg/kg	Hígado
	75 μg/kg	Riñón
Cerdos	150 μg/kg	Músculo
	50 μg/kg	Piel + grasa
	150 μg/kg	Hígado
	150 μg/kg	Riñón

* Niveles provisionales, expiraron en julio de 2000.

Marbofloxacina

Farmacocinética

Después de su administración parenteral es bien absorbida. En varias especies la biodisponibilidad por VO es del 100%. Se distribuye bien en la mayoría de los tejidos. En ratas y perros los valores en tejidos como pulmón, hígado y riñón fueron mayores que las concentraciones plasmáticas. En animales de laboratorio y en cerdos su unión a las proteínas plasmáticas no rebasa el 10%, y en bovinos alcanza un 30 por ciento.

Indicaciones y dosis

La marbofloxacina es un antibiótico del grupo de las fluoroquinolonas recomendado para el tratamiento de infecciones susceptibles, principalmente en bovinos y cerdos.

Bovinos: 1-2 mg/kg/3 días por vías SC o IV (incluyendo vacas lecheras).

Cerdos: para el síndrome de mastitis-metritis-agalactia en cerdas: 2 mg/kg/12 h/5 días por vía intramuscular.

Perros y gatos: 2 mg/kg/12 h/5 días por vía intramuscular.

La DL_{50} en ratones es de 1 781 mg/kg/12 h, y en ratas es de 3 772 mg/kg/12 horas.

Efectos adversos

Tiene toxicidad baja por VO. Los signos de toxicosis incluyen decaimiento, temblores y convulsiones. Es ligeramente irritante para la piel y conjuntiva ocular. En un estudio con perros adultos, durante 13 semanas se administraron a tres lotes de animales dosis de 1, 4 y 40 mg/kg/12 h en cápsulas de gelatina por VO. Los signos típicos inducidos de las quinolonas se observaron en los cartílagos articulares en casi todos los perros que recibieron las dosis de 40 mg, y en uno de ellos ocurrió atrofia tubular testicular, así como granuloma espermático en otro. El NOEL (nivel al que no se presentó ningún efecto) fue de 4 mg/kg/12 h. La fetotoxicidad apareció con dosis de 700 mg/kg. No existen evidencias de carcinogenicidad.

Tiempo de retiro

Para carne de bovino el tiempo de retiro es de seis días y para cerdos es de dos días.

En todas las especies la marbofloxacina no metabolizada es el principal residuo que se halla en tejidos, heces y orina. Algunos residuos conjugados de marbofloxacina se pueden encontrar en cantidades mínimas.

En el cuadro 17-14 se muestran los niveles máximos permitidos (NMR) de marbofloxacina en bovinos y cerdos.

Ibafloxacina

Farmacodinámica

La ibafloxacina es un antibiótico de amplio espectro con acción bactericida como resultado de su inhibición de la girasa de DNA. El metabolito más abundante es 8-hidroxi-ibafloxacina, que también es microbiológicamente activo y junto con la ibafloxacina actúa sinérgicamente. La CMI es de 0.032-0.5 μg/ml para cepas caninas aisladas de *E. coli, Staphylococcus sp.* y *Proteus mirabilis,* y cepas felinas de: *E. coli, Staphylococcus sp., Pasteurella sp., Proteus sp.* y *Klebsiella sp.*

Después de la administración oral en gatos, la ibafloxacina es rápidamente absorbida y los valores plasmáticos más altos se observan después de 1 h de haberse administrado con la comida; en perros se observan a las 2 h. La vida media en plasma es de 3-5 h. La absor-

ción fue mejor cuando se administró junto con el alimento. Las principales vías de excreción son la orina y las heces. Después de repetidas administraciones por VO, se alcanza un equilibrio después de la primera dosis y no hay acumulación en perros, aunque en gatos ésta es moderada.

Indicaciones y dosis

Perros y gatos: en infecciones respiratorias, dérmicas y abscesos causados por gérmenes sensibles, la dosis es de 15 mg/24 h/no más de 10 días.

Efectos adversos

No hay información sobre la influencia de la ibafloxacina en el desarrollo del cartílago en gatos en crecimiento; sin embargo, no se debe usar en gatos menores de ocho meses de edad. En perros, tampoco se debe administrar en cachorros menores de ocho meses, ni en menores de 18 meses si pertenecen a razas gigantes. Con dosis cinco veces mayores a las recomendadas hasta por tres meses pueden ocurrir diarrea, reblandecimiento de heces, anorexia y salivación. Estos efectos son ligeros y pasajeros. No se ha investigado su efecto sobre la fertilidad de los machos.

Orbifloxacina

Se menciona que puede ser útil para el tratamiento de cistitis en perros con una dosis de 2.5 mg/kg/día/10 días por vía oral.

18

Rifamicinas y derivados del ácido fosfónico

Este capítulo comprende:

Rifampicina

La rifampicina es un antibacteriano macrocíclico derivado de la rifamicina B y el miembro sintético más importante de la familia de las rifamicinas, antibióticos obtenidos a partir de *Streptomyces amycolaptosi mediterranei*. Su nombre químico es 3-[[(4-metil-1-piperazinil) imino]metil]rifampicina y su fórmula condensada es $C_{43}H_{58}N_4O_{12}$. Es un polvo cristalino color castaño rojizo, con peso molecular de 822.96 Da y pKa de 7.9. Es soluble en cloroformo, etilacetato y metanol y poco soluble en agua.

Espectro

Es de amplio espectro, se le considera bactericida y es activa contra muchas bacterias grampositivas, algunos aerobios gramnegativos y contra algunos anaerobios facultativos. La mayoría de las bacterias gramnegativas pueden considerarse resistentes o con susceptibilidad impredecible a este fármaco. La rifampicina se considera especialmente activa contra infecciones estafilocócicas, y una característica importante de este fármaco es que ayuda a la erradicación de patógenos localizados en áreas difíciles, como los que se encuentran dentro de las células fagocíticas.

Se ha demostrado que tiene buena actividad contra *Corynebacterium pseudotuberculosis, Rhodococcus equi, Staphylococcus sp., Streptococcus equi, S. equisimilis, S. zooepidermicus, Actinobacillus pleuropneumoniae, Actinobacillus suis, A. equi, Pasteurella multocida, Bordetella bronchiseptica, Mycobacterium pseudotuberculosis, Chlamydia sp., Klebsiella sp.* y *Salmonella sp.* Algunas cepas de *Bacteroides sp.* y de *Fusobacterium sp.* son susceptibles *in vitro* (cuadro 18-1).

Resistencia

Algunos patógenos como *Pseudomonas aeruginosa, E. coli, Enterobacter cloacae, Klebsiella pneumoniae, Proteus sp.* y *Salmonella sp.* presentan resistencia, la cual puede desarrollarse rápidamente, por lo que se recomienda combinarla con otros fármacos. La resistencia se debe a una mutación cromosómica. No se ha detectado resistencia cruzada con otros antibióticos o la transferencia de resistencia entre microorganismos.

En dosis altas tiene cierta actividad contra poxvirus, adenovirus y *Chlamydia trachomatis*. Combinada con otros fármacos tiene actividad antifungal.

Farmacodinámica

Actúa como bactericida o bacteriostático, dependiendo de la dosis y de la susceptibilidad del microorganismo. Ataca la polimerasa de DNA y, por tanto, evita el inicio de la síntesis proteínica bacteriana.

Es activa contra microorganismos intracelulares y extracelulares, incluyendo los intraleucocíticos. Puede entrar a neutrófilos y macrófagos para matar las bacterias, y no interfiere en la fagocitosis. Al parecer penetra a la membrana externa de las bacterias grampositivas más rápido que a la membrana de las gramnegativas, lo que se demuestra con la CMI necesaria para grampositivos (0.01 µg/ml), en comparación con la necesaria para gramnegativos (8 a 32 µg/ml).

Farmacocinética

Cuando se administra por vía IM se absorbe 59.8 ± 3.2% de una dosis de 10 mg/kg. Es muy liposoluble y se distribuye ampliamente en los tejidos. Alcanza concentraciones importantes en leche, hueso, líquido cefalorraquídeo, exudados, líquido ascítico y tejidos blandos. Atraviesa la barrera hematoencefálica. El Vd_{AUC} es de 634.5 a 932 ml/kg en equinos. Por vía oral su absorción es moderada; con el estómago vacío se incrementan los valores plasmáticos. La unión a proteínas en algunas especies es muy alta, p. ej., 78% en el caballo y 84% en el ovino; en los seres humanos es de 80 por ciento.

Cuadro 18-1. Valores de la concentración mínima inhibitoria para rifampicina contra algunas bacterias de importancia clínica

Microorganismo	CMI
Rodococcus equi	0.0078-0.0625 µg/ml
Staphylococcus coagulasapositivos *Streptococcus zooepidermicus* *S. equi*	0.0625 o menos
S. equisimilis	0.125
Corynebacterium pseudotuberculosis	0.0156 o menos
Actinobacillus sp.	1-4 µg/ml

Aún no se define con precisión el mecanismo por el cual se biotransforma y se elimina en veterinaria, pero se sabe que en muchas especies hay inducción de las enzimas hepáticas. Estudios en seres humanos demuestran que el principal metabolito es el 25-desacetil-rifampín, el cual es activo y se elimina principalmente en la bilis y un 30% en la orina. La rifampicina tiene ciclo enterohepático y una etapa de redistribución; la desacetilrifampicina se absorbe poco y no se recicla. En el perro y en el ser humano, heces, saliva, sudor, lágrimas y orina pueden adquirir un color rojo-anaranjado pálido por la administración de rifampicina y por sus metabolitos. La depuración en el caballo es de 1.14-1.34 ml/min/kg y en el ovino de 1.16-5.17 ml/min/kg. En el caballo, su vida media de distribución es de 14 minutos (cuadro 18-2).

Indicaciones y dosis

Caballos y ovinos: se administra generalmente por VO. La rifampicina en cápsulas se utiliza en el tratamiento de neumonías y otro tipo de infecciones por *Rhodococcus equi* en dosis de 5 mg/kg/12 h, en combinación con 25 mg de estolato o etilsuccionato de eritromicina. Se dice que esta mezcla reduce la tasa de generación de resistencias de *Rhodococcus equi* a casi cero. Se puede distribuir en los abscesos y penetrar al material caseoso. Para el tratamiento de la fiebre del Potomac (colitis equina de Ehrlich o erliquiosis monocítica equina) se usan dosis de 10 mg/kg/12 h, en combinación con 25 mg de estolato o etilsuccionato de eritromicina. No reduce la fiebre tan rápido, y el animal puede tardar hasta 12 h para recuperar su temperatura normal. Esta combinación tiene la ventaja de que se encuentra disponible en fórmulas de uso oral y es tan eficaz como la oxitetraciclina.

Perros: puede ser útil en casos de aspergilosis e histoplasmosis con una dosis de 10-20 mg/kg por VO en combinación con anfotericina B y flucitosina. Para el tratamiento contra actinomicosis se menciona una dosis de 10-20 mg/kg/12 h por VO. Basándose en los resultados obtenidos en seres humanos se informa que en combinación con doxiciclina puede ser útil para el tratamiento de la brucelosis canina.

Gatos: puede ser útil en casos de aspergilosis e histoplasmosis en una dosis de 10-20 mg/kg por VO, en combinación con anfotericina B y flucitosina.

Caballos: en casos de abscesos pulmonares, se recomienda en dosis de 5 mg/kg/12 h, junto con eritromicina en dosis de 25 mg/kg por VO durante cuatro semanas.

La DL_{50} en el ratón es de 885 mg/kg, en la rata de 1.720 g/kg y en el conejo de 2.120 g/kilogramo.

Efectos adversos

Existe muy poca información acerca de los efectos de la rifampicina en pequeñas especies, pero se advierte que su uso llega a provocar hepatitis, letargo, bilirrubinemia y bilirrubinuria. En el perro puede haber un incremento de la fosfatasa alcalina. No es recomendable administrarla en perros con insuficiencia hepática. En potros suele presentarse diarrea autolimitante en la primera semana de tratamiento, y se resuelve suspendiendo la terapia. Tal vez haya hemólisis y sudoración.

La incidencia de efectos adversos se puede deber sobre todo a sobredosificación. Algunos ratones han desarrollado problemas hepáticos cuando se les proporciona una dosis de 600 mg/12 h/1 año. En ratones se produce teratogenicidad con una dosis de 150-250 mg/kilogramo.

Un aspecto importante de mencionar es que el costo de la rifampicina limita su uso sólo para aquellos animales con gran valor económico o afectivo.

Interacciones

La rifampicina se administra en algunos casos en combinación con otros agentes antimicrobianos debido a que las infecciones implican una gran variedad de géneros de bacterias. Se ha demostrado que *in vitro* tiene actividad sinérgica con eritromicina y trimetoprim, además de que tiene un efecto aditivo con penicilina G y ampicilina.

La combinación rifampicina-eritromicina es el tratamiento de elección de la neumonía provocada por *Rhodococcus equi* y *Corynebacterium sp.* La rifampicina en combinación con isoniazida puede ser útil en casos de

Cuadro 18-2. Vida media de la rifampicina en el caballo utilizando una dosis de 10 mg/kg

Absorción		Distribución	Eliminación	
IM:	6.7 ± 1.5 h	IV: 13.8 ± 5.2 min	IV:	6-8 h
VO (con alimento):	4.2 ± 1.2 h		IM:	7.3 h
			VO:	13.3 h
			Dosis múltiples:	7.99 h
			(7 dosis cada 12 h)	

paratuberculosis (infección por *Mycobacterium paratuberculosis* o enfermedad de Johnes), aunque la seguridad y eficacia de su uso no se han establecido. Se puede combinar con aminoglucósidos. Combinada con otros fármacos tiene actividad antifungal, por ejemplo en pequeñas especies, en que se combina con anfotericina B y flucitosina.

Aún se desconoce si la combinación de rifampicina-isoniazida evita la transmisión de patógenos a través de la placenta. En el semen de toros con paratuberculosis se ha encontrado *M. paratuberculosis* aun después de haber congelado y procesado el semen, por lo que sería de utilidad evaluar si la rifampicina evita la transmisión de ese microorganismo.

La rifampicina, al inducir las enzimas hepáticas, incrementa el metabolismo y reduce la concentración sérica de ciprofloxacina, corticosteroides, digitálicos, itraconazol, ketoconazol, fenobarbital, fenilbutazona y warfarina cuando se administran conjuntamente. En pruebas *in vitro* para evaluar la actividad de la combinación rifampicina-gentamicina, se encontró que tienen efectos antagónicos.

Cuando a un caballo se le administra rifampicina con dimetilsulfóxido como vehículo por vía IV, se presentan reacciones alérgicas, depresión generalizada del SNC, disminución del apetito, defecación repentina, signos de estrés, sudación, debilidad e inestabilidad, por lo que se debe evitar esta práctica.

Tiempo de retiro

No está aprobada por la FDA para su uso en animales destinados a la producción de alimentos. Sin embargo, en algunos estudios se menciona que si se administra a ovinos o becerros a razón de 20 mg/kg/día, puede ser suficiente un tiempo de retiro de 14 días para eliminar residuos. No existe información disponible para sugerir el tiempo de retiro cuando la rifampicina se administra con otros fármacos.

Derivados del ácido fosfónico

Es posible mencionar tres derivados del ácido fosfónico que tienen uso clínico: alafosfalina, fosmidomicina y fosfomicina. Las tres se encuentran comercialmente para uso oral y parenteral.

Fosfomicina

La fosfomicina (ácido α-cis-1,2-epoxipropilfosfónico, fig. 18-1), análogo fosfoenol, es un antibacteriano de amplio espectro, bactericida, sin relación estructural con ningún otro fármaco. La producen *Streptomyces spp.* y *Pseudomonas syringer;* comercialmente se encuentra disponible para uso oral y parenteral.

Farmacodinámica

Inhibe el primer paso en la síntesis de la pared celular, al inhibir la piruviltransferasa. Es el enlace epóxido en su molécula lo que le da su característica bactericida, además de que por ser un ácido forma fácilmente una sal disódica muy soluble y una sal cálcica menos soluble; la primera se utiliza en preparados de administración parenteral y la segunda en preparados de administración oral. Otra característica es la unión directa del fósforo y no a través de un puente de oxígeno, que es lo que comúnmente se encuentra en otros antibióticos. Además, su peso molecular bajo le permite una gran disponibilidad en todos los líquidos orgánicos; atraviesa la barrera hematoencefálica y la placenta. Logra una gran difusión en pus y en el hueso.

Espectro

Actúa sobre bacterias grampositivas y gramnegativas. La fosfomicina posee elevada actividad sobre microorganismos como *Staphylococcus aureus, Streptococcus* betahemolítico, *Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa, Salmonella, Shigella, Proteus* y *H. influenzae.*

Es particularmente útil contra muchas enterobacterias, incluyendo *E. coli,* con CMI de 1-8 μg/ml. Las CMI para *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus sp.* van de 2 a 64 μg/ml. Aunque la resistencia es baja, ésta puede ser cromosómica o por plásmidos. No hay resistencia cruzada con otros fármacos. Se menciona que su efecto bactericida se debe al enlace epóxido.

Farmacocinética

Posee peso molecular bajo, el cual le permite una buena biodisponibilidad y llegar en altas concentraciones a los diferentes líquidos y tejidos. Este antibiótico no es destruido ni desactivado por enzimas bacterianas, como sucede con otros antibióticos. La absorción de la fosfomicina no se ve interferida por la presencia de alimentos ni por el periodo digestivo en que se administra. Los valores sanguíneos alcanzados por la VO son más bajos que los conseguidos por las mismas dosis por vía parenteral. Del total de antibiótico ingerido, 30-40% se absorbe

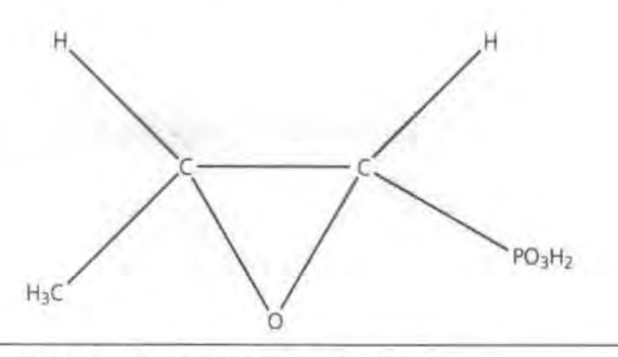


Fig. 18-1. Fórmula estructural de la fosfomicina.

y llega a la sangre, y se elimina una cantidad similar en las heces. La fosfomicina en forma de sal cálcica para administrarse por VO no es inactivada por el jugo gástrico, y su absorción ocurre a nivel de las mucosas gástricas e intestinal; alcanza su máxima intensidad en el duodeno. Su unión a proteínas plasmáticas es baja, lo que le permite alcanzar altas concentraciones de manera rápida y eficiente. La presencia de alimento no altera de manera significativa su absorción. Con base en lo anterior, es evidente que la fosfomicina es una excelente herramienta para el control y tratamiento de un buen número de enfermedades infecciosas, tanto para aves, bovinos y porcinos, como para el control de la vibriosis en peces y camarones.

La mayor biodisponibilidad se presenta con el trometamol, derivado de la fosfomicina, el cual logra $Cp_{máx}$ de más del doble que las alcanzadas por la fosfomicina cálcica o la fosmidomicina. La recuperación en orina del fármaco sin metabolizar es de 80-95% cuando se administra por vía IV, tanto de la fosfomicina como de la fosmidomicina. Cuando se administra por VO la recuperación es mayor para la fosfomicina-trometamol que para la fosfomicina cálcica o la alafosfalina. La vida media plasmática es de 2-4 h, 1.5-2 h para la fosmidomicina y cerca de 1 h para la alafosfalina. Desde el punto de vista farmacocinético, la fosfomicina y su derivado trometamol tienen las características más favorables, lo cual aplica tanto para la biodisponibilidad como para su recuperación en orina. Se han determinado algunas variables farmacocinéticas en pollos de engorda a los que se administró fosfomicina en dosis de 10 mg/kg por vía IV, las cuales se mencionan a continuación: $T_{1/2\ \lambda 1}$ = 23 min, $T_{1/2}\ \lambda n$ = 112 min, $Vd_{área} = 575 \pm 190$ ml/kg y $Cl_b = 3.12 \pm 0.44$ ml/min/kg. La concentración sérica se mantenía con 6.1 ± 1.1 µg/ml, pero con el tiempo se observó una baja de ésta. La fosfomicina se detecta en todos los tejidos, excepto músculo; en grasa se detectaron 0.63 µg/g y 13.48 µg/g en riñón. A las 24 h las concentraciones cayeron por debajo de los límites detectables. En seres humanos se ha demostrado que atraviesa la barrera hematoencefálica y logra concentraciones adecuadas en tejido nervioso, y que si se mantiene una terapia por tres a cinco días con dosis constantes, dichas concentraciones se mantienen en líquido cefalorraquídeo, lo cual se atribuye a su bajo peso molecular de 182 Da. Cualquiera que sea la dosis por vía intramuscular, de 70 a 90% del antibiótico es eliminado, lo cual indica que la fosfomicina no se metaboliza en el organismo ni da lugar a la formación de productos de degradación que pudieran ser tóxicos, y se elimina por filtración glomerular. En las figuras 18-2 y 18-3 se presenta su perfil plasmático en bovinos después de su aplicación por las vías intravenosa e intramuscular. En el cuadro 18-3 se resumen los valores farmacocinéticos de la fosfomicina en bovinos.

Indicaciones y dosis

Bovinos: la fosfomicina logra concentraciones compatibles con un efecto antibacteriano útil por 12 h aproximadamente en dosis de 20 mg/kg. Tiene buenos volúmenes de distribución aparentes y elevada biodisponibilidad, y rápida absorción con $T_{½ab}$ de sólo 7-8 min. Sus microconstantes (K12, K21 y K10) indican una rápida depuración (Cl_B de 5 ml/kg/min) y penetración considerable a tejidos.

Otros

En estudios realizados en ratas a los que se les indujo pielonefritis se demostró que la fosfomicina logra concentraciones terapéuticas adecuadas y comparables a las logradas por la cefuroxima, por lo que se le presenta como una alternativa de terapia cuando no es posible administrar cefalosporinas.

Además de lo anterior, la fosfomicina hoy representa uno de los fármacos con mayores posibilidades en la terapia de apoyo en el caso de problemas virales, sobre todo en el camarón (mancha blanca, etc.) y probablemente en otras especies debido a su notable efecto inmu-

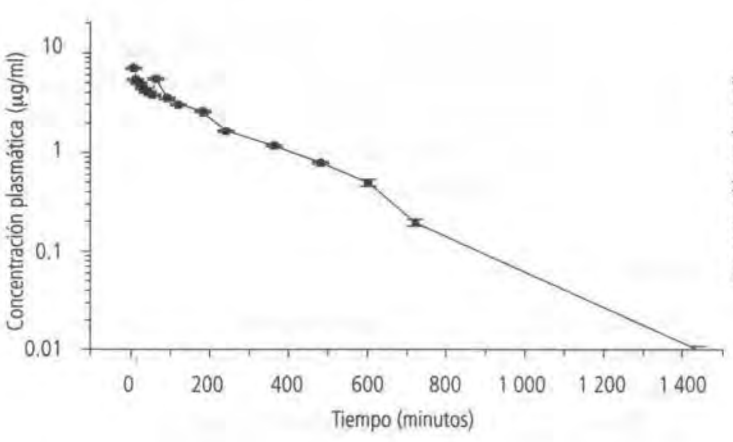


Fig. 18-2. Media de las concentraciones séricas de fosfomicina posteriores a una dosis IV de 20 mg/kilogramo.

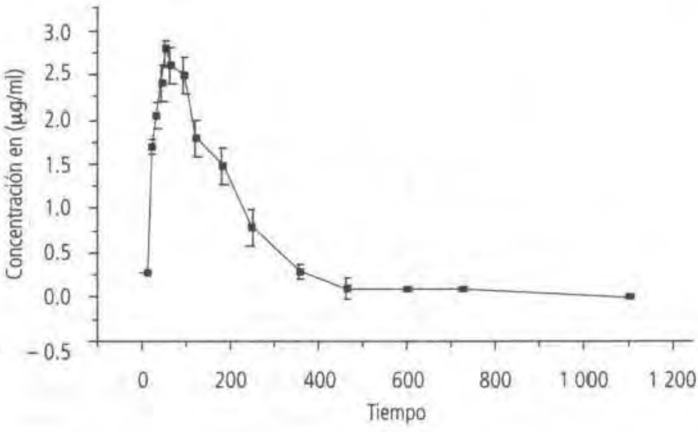


Fig. 18-3. Media de las concentraciones séricas de fosfomicina posteriores a una dosis de 20 mg/kg por vía intramuscular.

Cuadro 18-3. Valores farmacocinéticos de la fosfomicina en bovinos

Variable	IV	IM
AUC (μg/h/ml)	589.8 ± 181	516.31 ± 124
AUMC (μg/h/ml)	927.16 ± 214	720.9 ± 0.78
$Vd_{área}$ (L/kg)	0.84 ± 0.11	–
Vd_{ss} (L/kg)	0.91 ± 0.65	–
α (h^{-1})	2.2 ± 1.1	–
β (h^{-1})	0.21 ± 0.35	0.24 ± 0.24
$T_{½}\alpha$ (h)	0.315 ± 3.6	–
$T_{½}\beta$ (h)	3.3 ± 0.31	1.8 ± 0.12
$T_{½abs}$ (min)	–	7.8 ± 3.5
Cl_s (ml/min/kg)	5 ± 1.31	–
Cp_0 (μg/ml)	9 ± 0.8	–
$Cp_{máx}$ (μg/ml)	–	5.03. ± 0.25
$T_{máx}$ (h)	–	1.6 ± 0.15
K12 (h^{-1})	2.5 ± 2.2	–
K21 (h^{-1})	1.3 ± 1.6	–
K10 (h^{-1})	0.9 ± 1.6	–
F (%)	–	81

nomodulador. Al respecto, se ha informado que algunos antibacterianos modifican las respuestas inflamatorias e inmunitarias del huésped, tanto *in vivo* como *in vitro.* De éstos, fosfomicina y claritromicina poseen buena actividad inmunomoduladora en la función de los linfocitos humanos, al evaluar los efectos de estos sobre la síntesis de citosinas por los lipopolisacáridos en monocitos humanos estimulados. Ambos fármacos además suprimieron la síntesis de factor alfa de necrosis tumoral, interleucinas 1α e IL-1β y factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos de manera dependiente de la concentración (1.6-40 μg/ml), con lo cual ambos principios activos modifican la respuesta inflamatoria de la fase aguda a través de sus efectos en la síntesis de citosinas por los monocitos (Morikawa). En otro trabajo (Morikawa 2) se demostró que la fosfomicina inhibe la liberación de histamina de los basófilos y la respuesta proliferativa de las células beta en reposo inducida por *Staphylococcus aureus* de manera dependiente de la dosis. Otro investigador (Matsumoto) informa que la fosfomicina: 1) disminuye de manera significativa los valores séricos pico de factor alfa de necrosis tumoral e interleucina 1β, lo cual indica que la fosfomicina altera la producción de citosinas inflamatorias después de la estimulación del lipopolisacárido, 2) tiene un efecto protector contra la sepsis en ratones infectados por *Pseudomonas aeruginosa.* Por lo anterior, se concluye que causa supresión específica en la producción de IL-2 de las células T (Morikawa 3). Recientemente se ha demostrado un incremento en la capacidad bactericida de la fosfomicina en la fagocitosis por neutrófilos (+7.4%). Los anteriores son sólo algunos ejemplos en donde se ha demostrado la capacidad inmunomoduladora de la fosfomicina; sin embargo, poco o nada se ha hecho en relación con esta notable actividad en el caso de problemas virales en la mayoría de las especies domésticas, al igual que en la acuacultura. Por tanto, es razonable aventurar que la fosfomicina puede atenuar el impacto de una infección viral primero, al disminuir la carga bacteriana (efecto bactericida) y segundo al actuar como un agente inmunomodulador ayudando al animal a fortalecer y hacer más eficiente su sistema inmunitario.

Efectos adversos

Una de las propiedades más notables de este antibiótico es la ausencia de toxicidad demostrada ampliamente en diferentes especies de animales. La toxicidad aguda estudiada en el ratón ha demostrado que las sales sódica y cálcica son esencialmente atóxicas, con DL_{50} oral de 5.5 g/kg y 10 g/kg respectivamente. La toxicidad de la sal disódica administrada por vía IV es mínima, y su DL_{50} para el ratón es de 1.2 g/kg y por vía IP de 4 g/kg. Lo anterior ha sido ampliamente confirmado para ratas y perros; en ninguna de las especies animales utilizadas hubo signos clínicos o físicos relacionados con el producto, ni lesiones macroscópicas o microscópicas en hígado, riñón y médula ósea.

Tiempo de retiro

Para las vacas con problemas de mastitis el tiempo de retiro requerido de la fosfomicina es de cuatro ordeñas.

Para aves, dada la rápida eliminación de la fosfomicina y a que no se detectaron concentraciones de ésta a las 60 h, se sugiere un tiempo de retiro de rastro de 60 h a partir de la última dosis.

19 Antimicóticos

Este capítulo comprende:

Introducción

Los hongos (del latín *fungus*) son microorganismos eucariotes que forman parte de la microflora normal en animales y personas; son habitantes saprófitos de la tierra, y se encuentran en los vegetales y en materia orgánica en descomposición. Si son hongos unicelulares se les llama levaduras, y sin duda, la más conocida es *Candida sp.* A la "enfermedad" producida por los hongos se le llama micosis, y sus manifestaciones clínicas son muy variadas y pueden ser localizadas o generalizadas. Los hongos pueden ingresar al organismo por inhalación, ingestión, introducción traumática de material contaminado o contacto con superficies contaminadas. Sin embargo, aunque pudieran considerarse saprófitos, habituados a desarrollarse sobre materia orgánica y por tanto sólo de manera casual presentes en un hospedador mamífero, es necesario recalcar que para que estos microorganismos puedan colonizar un animal deben existir los suficientes mecanismos agresores que lo permitan y el animal debe encontrarse inmunodeprimido. Hasta hace pocos años, la micología animal quedaba reducida prácticamente a niveles de alteraciones dermatológicas, y de vez en cuando se hacía alguna descripción curiosa como descubrimiento post mortem. Actualmente hay más interés por el conocimiento de las enfermedades fungales, para las que hay una gran variedad de productos de uso veterinario.

Los polienos, como la anfotericina B, se han usado por más de 40 años, y debido principalmente a sus efectos secundarios, a finales de la década de 1970 se empezó a trabajar con los imidazoles; en 1981 se reconoció el ketoconazol como el primero de ellos y luego los triazoles lo reemplazaron debido a su mucho menor toxicidad para la célula del huésped y su mejor actividad antimicótica. En el cuadro 19-1 se resumen el descubrimiento y desarrollo histórico de los antimicóticos.

Farmacodinámica

En los hongos sobresalen dos estructuras que los diferencian de otros tipos celulares como las bacterias, las cuales son:

- La pared celular, la cual tiene quitina y no peptidoglucano como las bacterias; por lo tanto son insensibles a fármacos que actúen sobre este compuesto.
- La membrana celular micótica, que contiene ergosterol y cimosterol en lugar de colesterol.

Por su efecto, los antimicóticos o antifungales se dividen en:

- *Fungicidas*: en este grupo se encuentran entre otros las filipinas y la natamicina. Su actividad es independiente de la dosis que se administre.
- *Fungistáticos*: su efecto depende de la dosis y puede verse inhibido por la presencia de iones K^+ o Mg^{2+}. Algunos ejemplos son nistatina, anfotericina B y candicidina.

El mecanismo de acción de los fármacos antimicóticos depende de su sitio de acción, y es precisamente esta característica lo que da pie a la siguiente clasificación:

- Inhibidores de la síntesis de macromoléculas (flucitosina)
- Fármacos que alteran la función de barrera de la membrana (polienos)
- Inhibidores de la síntesis de ergosterol (alilaminas, tiocarbamatos, azoles, morfolinas)
- Sustancias que interactúan con los microtúbulos (griseofulvina)

Cuadro 19-1. Descubrimiento y desarrollo histórico de los antimicóticos*

Decenio	Fármaco
1950	Anfotericina
1960	Griseofulvina
1970	Flucitosina, clotrimazol, miconazol
1980	Ketoconazol, fluconazol, itraconazol
1990	Terbinafina, naftifina, anfotericina
2000	Caspofungina
En desarrollo	Voriconazol, pozaconazol, revuconazol, micofungina, sordarinas, pradimicina

*Con formulaciones a base de liposomas, nanosomas, nanopartículas.

Cuadro 19-2. Clasificación de los antimicóticos

Antimicótico	Efecto
Polienos (anfotericina B y nistatina)	Amplio espectro (fungicidas dependiendo de la dosis)
Azoles (itraconazol, miconazol, ketoconazol)	Amplio espectro (fungistáticos)

Al igual que los antimicrobianos y antibióticos, tienen diferente espectro, y dependiendo del sitio de la infección pueden ser de aplicación tópica o sistémica. Para realizar un tratamiento con antimicóticos deben tomarse en cuenta los siguientes puntos (algunos ya mencionados):

- Se trata de microorganismos ubicuos en la naturaleza, con amplia distribución en el ambiente, y por lo tanto, casi imposibles de erradicar.
- Su presencia en animales se considera normal en individuos sanos; después de un mal tratamiento con antibióticos, se daña este equilibrio, porque el antibiótico actúa indiscriminadamente sobre las bacterias y muere también una parte de las no patógenas e indispensables. Pero los hongos no son afectados por el antibiótico y sufren así una fuerte y favorable selección.
- Las alteraciones producidas por un solo tipo de hongo pueden dar lugar a una gran variedad de éstas; por ejemplo, *Aspergillus sp.* puede afectar diferentes órganos y producir alteraciones locales (aspergiloma), sistémicas (renales, pulmonares, del SNC, etc.) o ambas.
- Es difícil prevenir estas enfermedades, y es casi nula la disponibilidad de vacunas (que se limitan en este momento al campo animal y a unos pocos procesos, y tienen eficacia variable).
- Existen problemas para el tratamiento. El número de antimicóticos disponibles en la actualidad es muy inferior al de antibacterianos, con mayores efectos secundarios, y con la posibilidad de aparición de resistencias de la misma forma que ha sucedido con los antibióticos en el tratamiento contra las bacterias.

Tipos de antimicóticos

En el tratamiento de las micosis existen diversos fármacos, los cuales deben ser conocidos ampliamente para su adecuada formulación y para una dosificación que permita la menor cantidad de efectos adversos. Pueden clasificarse con base en su espectro (cuadro 19-2) o en su sitio de acción (cuadro 19-3). En el cuadro 19-4 se resumen las principales enfermedades micóticas en algunas especies animales y los tipos de hongos implicados.

Resistencia a antimicóticos

La resistencia farmacológica es la principal causa de fallas terapéuticas entre los pacientes tratados con flucitosina (5-FC). La causa más frecuente de la resistencia de *Candida albicans* es una alteración en la fosforilasa de UMP. A pesar del uso extenso de antibióticos polienos durante más de 30 años, la aparición de resistencias adquiridas no parece ser un problema clínico importante. Los aislamientos de *Candida sp.* resistentes a los polienos muestran una marcada reducción en el contenido en ergosterol. La resistencia intrínseca a la griseofulvina se debe a la ausencia de un sistema de transporte dependiente de energía para este antibiótico. La resistencia a antifúngicos azólicos es excepcional, aunque parece que está cobrando importancia en algunos grupos de pacien-

Cuadro 19-3. Clasificación de los antimicóticos según su acción

Sitio de acción	Grupo químico	Ejemplos
Síntesis de DNA y RNA	Pirimidina	Flucitosina
Función de la membrana (interacción con el ergosterol)	Polienos	Anfotericina B y nistatina
Biosíntesis de ergosterol	Azoles	
	Imidazoles	Ketoconazol, miconazol, fluconazol, itraconazol
Alteración de la mitosis por unión a microtúbulos		Griseofulvina

Cuadro 19-4. Principales enfermedades micóticas en las diferentes especies

Especie	Enfermedad o trastorno	Tipo de hongo implicado
Perros	Dermatofitosis	*Microsporum canis* es responsable de más del 90% de las dermatofitosis; en el resto pueden verse implicados *Malassezia pachydermatis* y *Alternaria sp.* Es una zoonosis.
	Rinitis micótica	Se ha descrito como agente etiológico principal de estos procesos a *Aspergillus fumigatus.*
	Micosis sistémica	Anteriormente se creía que el único hongo implicado en estos procesos era *Aspergillus terreus*. En la actualidad se plantea que participan otros hongos como *A. deflectus, A. flavus, A. flavipes, Acremonium sp., Penicillium sp., Paecilomyces sp.*, etc.
	Otitis por levaduras	Representan más del 80% de los casos de otitis. La mayoría de las veces está implicado *M. pachydermatis.*
	Neumonías	El hongo implicado en estos casos es *Pneumocystis carinii.*
	Criptococosis	
Gatos	Dermatofitosis	En gatos, *M. canis* también es el principal agente etiológico. Constituye la principal zoonosis de origen felino.
	Criptococosis	
Bovinos	Abortos	Fundamentalmente son tres los tipos de hongos implicados en estos procesos, que por orden de importancia serían *Aspergillus, Candida* y cigomicetos.
	Mastitis	En la mayoría de los casos la etiología es bacteriana, y como consecuencia del abundante uso, y en ocasiones abuso, de antibióticos en estos procesos, se produce una selección de la flora, en la que quedan los hongos, fundamentalmente levaduras, y en especial del género *Candida*. Las mastitis por *Cryptococcus* son de especial gravedad. También pueden verse implicados *Aspergillus* y otros hongos miceliares.
	Dermatofitosis	En Europa pueden encontrarse vacunas para prevenir esta enfermedad en bovinos. Es una zoonosis.
Ovinos y caprinos	Mastitis	*Aspergillus sp.*
	Criptococosis	*Cryptococcus neoformans* var. *gattii.*
Aves	Aspergilosis	
	Candidiasis	
Caballos	Abortos	Se encuentran implicados hongos como *Aspergillus* y algunos cigomicetos.
	Cuadros respiratorios	Se relacionan principalmente con *P. carinii, Aspergillus sp.*, y en ocasiones asociado con *Rhizopus sp.*
	Artritis por levaduras	
Cerdos	Dermatofitosis	
	Neumonías	*Pneumocystis carinii.*
	Candidiasis	

tes infectados, por *Candida spp., Histoplasma capsulatum* o *Cryptococcus neoformans.* Está apareciendo resistencia al fluconazol en *C. albicans,* el principal agente etiológico de la candidiasis orofaríngea. En la mayoría de los casos, las resistencias primaria y secundaria al fluconazol y la resistencia cruzada a otros antifúngicos azólicos parece relacionarse con una menor acumulación intracelular de los azoles, que puede deberse a entrada reducida o a aumento de la eliminación de estas moléculas. En la mayoría de los aislamientos de *C. albicans,* las bajas

concentraciones intracelulares pueden relacionarse con el aumento de la eliminación de los azoles, fenómeno relacionado con un incremento en los niveles de mRNA que codifica un transportador de la clase de los transportadores facilitadores de la eliminación de múltiples fármacos. Otras fuentes de resistencia son cambios en los esteroles y fosfolípidos de la membrana, alteración o sobreproducción de enzimas blanco y mutaciones compensatorias.

Polienos

Los polienos son un grupo de antibióticos macrólidos sintetizados por diversas especies del género *Streptomyces*, principalmente *S. nodosus*, cuyo espectro y mecanismo de acción son muy similares entre sí. Su estructura química se caracteriza por la presencia de un anillo lactona macrocíclico. Pueden poseer diversas sustituciones con aminoazúcares u otros grupos químicos.

Con base en su estructura, los polienos antifúngicos se dividen de la siguiente manera:

- *Tetraenos:* anfotericina A, nistatina, primacina y rimodicina
- *Pentaenos:* filipinas y legocina
- *Hexaenos:* flavicid y mediocina
- *Heptaenos:* anfotericina B

Los polienos más comúnmente utilizados son nistatina y anfotericina B.

Anfotericina B

La anfotericina fue llamada así por sus propiedades anfóteras. Se obtuvo por primera vez en 1955 en el Squibb Institute for Medical Research a partir de cultivos de cierto tipo de *Streptomyces sp.* colectado en suelos de la región del río Orinoco, en Venezuela. El primer nombre que se le dio fue *Streptomyces nodosus*, el cual es cuestionable, pues las reglas internacionales de nomenclatura indican que para ser válido debería haber sido presentado en una publicación de nuevas especies, lo cual no se hizo. El nombre de especie, *nodosus*, se le asignó por la apariencia "apretada y nudosa" de sus micelios. Se reconoce que hay dos tipos de anfotericina, la A y la B, pero sólo la anfotericina B se emplea clínicamente debido a que *in vivo* es significativamente más activa que la A, a pesar de ser menos soluble en agua y mucho menos estable que esta última. Aunque ambas anfotericinas muestran cierto grado de insolubilidad en agua, pueden ser adquiridas y recuperadas en medios húmedos, ya sea por residuos del filtrado micelial o a partir del filtrado de un caldo de cultivo. La solubilidad en agua se incrementa con la presencia de desoxicolato de Na^+, el cual se adiciona para preparar dispersiones coloidales para aplicación IV. Muestran muy baja solubilidad en agua con butanol anhidro, en comparación con la que se presenta en agua con butanol saturado, por lo que este factor se utiliza para su recuperación y purificación. Además de ser solubles en butanol saturado, lo son también en alcohol de bajo peso molecular (metanol, propanol, isopropanol). Se sabe que la solubilidad de estos fármacos mejora en medios con pH alto. Cuando se encuentran desecadas, ambas anfotericinas son estables durante un largo tiempo si se almacenan a temperaturas moderadas, protegidas de la luz y el aire. En dichas anfotericinas, la estructura lactona se encuentra ligada a un grupo aminoazúcar.

Como ya se dijo, la anfotericina B es un compuesto anfótero cuya estructura molecular consta de un anillo macrólido con una porción hidrófoba (doble cadena conjugada), una porción hidrófila (carbono hidroxilado) y un azúcar. Puede formar sales en medios ácidos o básicos, las cuales son más solubles en agua, pero su actividad es menor que la del compuesto original. Una característica fundamental de las moléculas de anfotericina B es una aminodesoxihexosa "micosamina" que aparece también en la nistatina. La luz afecta directamente la potencia del fármaco, pues la disminuye y acelera su descomposición. El pH de la anfotericina B se halla entre 6 y 8 (suspensión al 3%, en agua destilada libre de CO_2). Su máximo efecto se produce en medios con pH de 6-7.5 y disminuye en medios con pH bajo. Se encuentra en forma de polvo de color amarillento, prácticamente no tiene olor, es insoluble en agua e inestable. Según las normas de la FDA, la anfotericina B debe tener una potencia no menor de 750 μg de anfotericina por mg y contener no más de 5% de anfotericina A, con pH de 6-8 en suspensión acuosa que contenga 30 mg/ml. Tiene peso molecular de 924 Da y su fórmula condensada es $C_{47}H_{73}NO_{17}$. En la figura 19-1 se presenta su fórmula estructural.

Farmacodinámica

Este tipo de fármacos se une de manera irreversible a lo esteroles (principalmente al ergosterol) de la membrana. Alteran la permeabilidad y el transporte iónico y metabólico. Hay salida de K^+ y otros componentes celulares; la salida de K^+ de la célula da lugar a la entrada de H^+, lo que ocasiona acidificación interna y paralización de las funciones vitales de la célula. Las células de mamíferos contienen colesterol en lugar de ergosterol; la anfotericina B tiene poca o nula afinidad por éste y tiene la desventaja de que puede afectar las membranas de las células del organismo que se está tratando. La integridad de las membranas de los hongos es importante, porque en ese lugar se lleva a cabo el intercambio iónico y metabólico. La anfotericina generalmente es

Fig. 19-1. Fórmula estructural de la anfotericina B.

fungistática, pero puede ser fungicida dependiendo de la concentración. No tiene efecto en bacterias, rickettsias ni virus debido a que no contiene esteroles.

Farmacocinética

Se conoce poco de la cinética de la anfotericina B en veterinaria. Se sabe que en seres humanos se absorbe poco, y para que alcance concentraciones terapéuticas y para el tratamiento de infecciones sistémicas se requiere administrarla por vía parenteral. Después de administrarla por vía IV penetra bien en la mayoría de los tejidos, pero no tiene buena penetración en páncreas, músculo, hueso, humor acuoso ni líquido pericárdico, sinovial o peritoneal. No llega a cavidad pleural ni articulaciones cuando están inflamadas. En los líquidos pleural, sinovial y peritoneal, así como en el humor acuoso, se puede encontrar una concentración correspondiente al 66% de la plasmática. Cuando se administra en aerosol se absorbe muy poco en pulmones, por lo que se prefiere esta vía para el tratamiento de la aspergilosis pulmonar. Es probable que el fármaco atraviese la placenta y que pequeñas cantidades penetren en líquido cefalorraquídeo (LCR), humor vítreo o líquido amniótico normal. El paso del medicamento a LCR aumenta en casos de meningitis. La administración por VO de 3 g/día produce una concentración plasmática aproximada de 0.1-0.5 mg/ml. La administración por vía IV de 1-5 mg/día de anfotericina B como dosis inicial, seguida por un incremento diario gradual de 0.4-0.6 mg, genera valores máximos de 0.5-2 mg/ml. Tiene vida media inicial de 24-48 h. Se desconocen la o las vías por las que se metaboliza. Exhibe eliminación bifásica. Se excreta lentamente en la orina, y sólo una pequeña fracción de la dosis administrada (5%) se excreta en forma activa. Después de un tratamiento con anfotericina B, ésta se puede detectar en la orina durante siete a ocho semanas. No hay acumulación adicional de este medicamento en el plasma de los pacientes con insuficiencia renal. La hemodiálisis no altera la concentración de anfotericina B en plasma. Puede ser detectada en orina incluso 60 días después de su administración. En el cuadro 19-5 se resumen las características farmacocinéticas de este fármaco.

Espectro

La anfotericina B es de amplio espectro y tiene actividad antifúngica contra *Histoplasma capsulatum, Criptococcus neoformans, Candida albicans, C. tropicalis, Zygomyces sp., Coccidioides immitis, Prototheca sp., Microsporum sp., Torulopsis glabrata, Rhodotorula sp., Blastomyces dermatitidis* y *B. braziliensis,* y es útil en el tratamiento de algunas lesiones producidas por *Sporotrichum schenckii.*

In vitro, tiene actividad contra una gran variedad de microorganismos fungales, entre los que se encuentran

Cuadro 19-5. Características farmacocinéticas de la anfotericina B

Biodisponibilidad oral: <5%	Vida media de eliminación final:15 días
Unión a proteínas: 91-95%	3% del fármaco sin modificación en la orina
$Cp_{máx}$: 1.2-2 μg/ml	Concentración en líquido cefalorraquídeo: 2-4%

Blastomyces spp., Aspergillus spp., Paracoccidioides spp., Coccidioides spp., Histoplasma spp., Cryptococcus spp., Mucor spp. y *Sporothrix spp.* Se informa que la respuesta de *Zygomycetes spp.* a la anfotericina es variable.

Se ha informado que 50% de las levaduras aisladas de casos de mastitis bovina son sensibles, y que han desarrollado resistencia algunas cepas mutantes de *Candida albicans* y *Coccidioides immitis,* aunque estos informes son de pruebas *in vitro.* Además se ha reportado que *in vivo* tiene cierta actividad contra algunos protozoarios, incluyendo *Leishmania spp.* y *Naegleria spp.* En estudios *in vivo* e *in vitro* se ha demostrado que la anfotercina B puede ser útil en casos de amibiasis. En el cuadro 19-6 se presenta la CMI_{90} de la anfotericina B contra algunos agentes patógenos.

Indicaciones y dosis

La anfotericina B es el fármaco más tóxico que se utiliza en clínica, pero su acción fungicida la hace el fármaco de elección en pacientes inmunosuprimidos que presentan micosis sistémicas producidas por *Blastomyces sp., Coccidioides sp.* e *Histoplasma sp.* No es eficaz contra dermatófitos o bacterias. En el caso de animales con suficientes defensas, los nuevos triazoles pueden ser de igual valor.

La vía de administración es por vía IV o intracisternal, dependiendo del caso por tratar. La anfotericina B resulta excelente en un gran número de infecciones fúngicas de diagnóstico casi fatal. La duración de la terapéutica con este fármaco varía con el curso, la naturaleza y la gravedad de la infección, así como con el desarrollo de los efectos adversos, que pueden ameritar el cese temporal de la terapéutica o una reducción de la dosis. Cuando se usa por vía IV, debe administrarse con solución de dextrosa al 5% hasta llegar a una concentración final de 0.1 mg/ml. Para cada inyección, es necesario preparar soluciones nuevas.

En el tratamiento contra *Candida albicans,* el periodo usual de la terapéutica es de seis a 10 semanas y en algunos casos se puede alargar hasta tres o cuatro meses. Todo paciente que requiera ser tratado con anfotericina B debe hospitalizarse y permanecer bajo estricta vigilancia del curso de la terapéutica. Se deben practicar periódicamente (dos a tres veces por semana) hemogramas y análisis de orina, así como determinación de las concentraciones de K^+, Mg^{2+} y N ureico sérico y de creatinina, en especial cuando se incrementa la dosis. Cuando existan datos de insuficiencia renal se debe reducir la dosis por precaución.

Aves: algunos clínicos han informado que el empleo del preparado coloidal de anfotericina B como preventivo contra *C. albicans* en aves es hasta ocho veces más eficaz que la nistatina utilizada para el mismo fin.

Perros: los casos de aspergilosis en perros y gatos no responden satisfactoriamente al tratamiento con anfotericina.

Se han sugerido dos esquemas de dosificación de la anfotericina B en micosis sistémicas en perros, los cuales se describen en seguida:

a) Se administra una dosis de 0.5 mg/kg 3 veces por semana por vía IV. El primer día la dosis total se diluye en 20 ml de solución de dextrosa al 5% y se dan 5 ml; si no se observan reacciones anafilácticas en un lapso aproximado de 1 min, se puede administrar el resto de la dosis en 1 min. En los días subsecuentes, se administra la dosis total en 20 ml de solución de dextrosa al 5%, tres veces por semana durante seis a 12 semanas. Todo esto debe hacerse bajo estricta vigilancia de la función renal, como ya se mencionó. Existe la opción en perros de administrar el fármaco por vía IV en 1 L de solución de dextrosa al 5% durante 5 h, con lo cual se disminuyen considerablemente los efectos tóxicos, que se manifiestan como vómito, diarrea, pérdida de peso y daño renal.
b) El otro esquema que se utiliza en perros inmunodeprimidos consiste en administrar una dosis inicial de 0.2 mg/kg por vía IV y aumentar 0.1 mg/kg cada día hasta llegar a 0.5 mg/kg, para después utilizar una dosis de mantenimiento de 0.6 mg/kg cada tercer día. Los animales deshidratados deben recibir terapia de líquidos antes de ser tratados con anfotericina B.

Cuadro 19-6. CMI_{90} de la anfotericina B contra algunos agentes patógenos

Hongos filamentosos	CMI_{90} (µg/ml)	Levaduras	CMI_{90} (µg/ml)	Hongos dimórficos*	CMI_{90} (µg/ml)
Aspergillus fumigatus	1	*Candida albicans*	0.5	*Blastomyces dermatitidis*	1
A. flavus	1	*C. glabrata*	1	*Coccidioides immitis* e *Histoplasma capsulatum*	0.25
Cladosporidium spp.	0.5	*C. tropicalis*	1		
Mucor spp., Rhizopus spp. y *Cryptococcus neoformans*	0.25			*Sporothrix schenckii*	4

Dos esquemas más de tratamiento de infecciones micóticas sistémicas son los siguientes:

a) Técnica de infusión rápida: diluir 0.25 mg/kg de anfotericina en 30 ml de dextrosa al 5%. Administrar vía IV en 5 min, tres veces a la semana.
b) Técnica de infusión lenta: diluir 0.25 mg/kg en 250-500 ml. Administrar en 4-6 h, tres veces a la semana.

Para el tratamiento en casos de blastomicosis se administran 0.15-0.5 mg/kg de anfotericina por vía IV tres veces a la semana, junto con 20 mg/día de ketoconazol VO y hasta 30 mg/kg para infecciones en SNC, hueso y ojo. Cuando se alcance una dosis de 4-6 mg/kg de anfotericina puede administrarse una dosis de mantenimiento de 0.15-0.25 mg/kg de anfotericina vía IV una vez al mes.

En casos de criptococosis se emplean 0.15-0.4 mg/kg de anfotericina vía IV tres veces a la semana, junto con 150-175 mg/kg de flucitosina VO dividida en tres o cuatro tomas. Cuando se alcance una dosis total de 4-6 mg/kg de anfotericina puede comenzarse una terapia de mantenimiento administrando 0.15-0.25 mg/kg de anfotericina vía IV una vez al mes, junto con 10 mg/kg/día de ketoconazol por vía oral.

Contra la histoplasmosis se administran 0.15-0.5 mg/kg de anfotericina vía IV tres veces a la semana, junto con 10-20 mg/kg de ketoconazol VO. Cuando se alcance una dosis total de 4-6 mg/kg de anfotericina puede comenzarse una terapia de mantenimiento administrando 0.15-0.25 mg/kg de anfotericina vía IV una vez al mes, junto con 10 mg/kg/día de ketoconazol por vía oral.

Gatos: para el tratamiento de micosis sistémicas se utiliza el mismo tratamiento de infusión rápida que en perros.

En casos de criptococosis, administrar 0.15-0.4 mg/kg de anfotericina vía IV tres veces a la semana, junto con 125-250 mg/kg de flucitosina VO dividida en dos a cuatro tomas. Cuando se alcance una dosis total de 4-6 mg/kg de anfotericina puede comenzarse una terapia de mantenimiento administrando 0.15-0.25 mg/kg de anfotericina vía IV una vez al mes, junto con 10 mg/kg/día de ketoconazol VO o bien de flucitosina.

En histoplasmosis, administrar 0.25 mg/kg de anfotericina en 30 ml de solución por vía IV en un lapso de 15 min y cada 48 h junto con 10 mg/kg de ketoconazol cada 12 h por VO, y en casos graves proporcionar 0.15-0.5 mg/kg de anfotericina por vía IV tres veces a la semana, junto con 10 mg/kg de ketoconazol en dos tomas VO, al menos por dos o tres meses, y después comenzar con una terapia de mantenimiento. Cuando se alcance una dosis total de 2-4 mg/kg de anfotericina puede comenzarse una terapia de mantenimiento administrando 0.15-0.25 mg/kg de anfotericina por vía IV una vez al mes, junto con 10 mg/kg/día de ketoconazol por VO en dos tomas.

En gatos con blastomicosis administrar una dosis de 0.25 mg/kg en 30 ml de solución por vía IV durante un lapso de 15 min y cada 48 h con 10 mg/kg de ketoconazol por VO cada 12 h. Continuar con la terapia hasta acumular una dosis de 4 mg/kg, y si no se desarrolla toxicosis renal puede aumentarse la dosis hasta 0.5 mg/kilogramo.

Caballos: se ha utilizado anfotericina B en dosis de 0.5-1.5 mg/kg cada tercer día por vía IV en 1 L de dextrosa al 5%. En el tratamiento de la meningitis por criptococos (criptococosis) se han utilizado dosis altas de anfotericina B (1 mg/kg/día/6 semanas), que resultan eficaces en 75% de los pacientes. Si se aumenta la dosis, la toxicosis se eleva en grado extremo. Con dosis bajas (0.33-0.4 mg/kg) se obtienen resultados igualmente eficaces y el riesgo de producir toxicosis es menor. Asimismo, se recomienda su administración alterna e incrementar la dosis siguiendo el mismo esquema empleado contra la histoplasmosis. La histoplasmosis pulmonar puede tratarse con 0.4-0.7 mg/kg/día, para lograr una dosis acumulativa total de 1-8 gramos. En caso de infecciones sistémicas se usan 0.3 mg/kg por vía intravenosa.

Para el tratamiento de ficomicosis y micosis pulmonares se aplica el siguiente protocolo:

Día 1: 0.3 mg/kg IV
Día 2: 0.4 mg/kg IV
Día 3: 0.6 mg/kg IV

Posteriormente puede administrarse cada tercer día y después hasta tres días por semana. En caso de toxicosis puede aumentarse el intervalo de dosificación o reducirse la dosis. La terapia puede prolongarse desde 10 hasta 80 días.

Se informa que la anfotericina tiene ciertas propiedades como coadyuvante inmunitario, pero se requieren de más investigaciones para respaldar este argumento.

Para el tratamiento de blastomicosis y paracoccidioidomicosis se recomienda el siguiente calendario de dosificación de anfotericina B:

Día 1: administrar por vía IV 0.2 mg/kg
Día 2: administrar 0.30 mg/kg
Día 3: administrar 0.4 mg/kg

Esta última dosis se administra en días alternos, hasta completar 10 dosis.

Para el tratamiento de la infección ocular por blastomicetos se recomienda la aplicación subconjuntival de 125 mg de anfotericina B.

En el tratamiento de esporotricosis se proporcionan 1.5 g/6-10 semanas como dosis total.

La anfotericina se puede aplicar por vía tópica, intraarticular, intratecal, intravesical o en la pelvis renal en caso de que el foco de infección requiera terapia adicional.

Efectos adversos

Durante la administración por vía IV es frecuente que se produzcan reacciones indeseables, incluso a dosis terapéuticas correctas. Estas reacciones pueden ser peligrosas, por lo que la anfotericina B debe emplearse en casos en los que se tenga confirmado el diagnóstico de infección por hongos, progresiva y potencialmente letal. Las reacciones adversas que se observan con más frecuencia pueden presentarse solas o acompañadas y son escalofríos, cefaleas, anorexia, pérdida de peso, náusea, vómito, dolor muscular, dolor articular, dispepsia, dolor epigástrico, diarrea, dolor local en el lugar de la infección, flebitis, tromboflebitis, anemia normocrómica y normocítica, hipopotasemia, hipocalcemia e hipomagnesemia. Con menor frecuencia se producen arritmias, fibrilación, paro cardiaco, hipertensión, trastornos de la coagulación, trombocitopenia, leucopenia, eosinofilia, leucocitosis, melena, gastroenteritis hemorrágica, decremento de la audición, visión borrosa, síntomas neurológicos, insuficiencia hepática, hiperazoemia y anafilaxia, entre otros.

Es común que ocurran fiebre, hipotensión arterial y disnea cuando se administra anfotericina B por vía IV, por lo que cada 30 min deben registrarse la temperatura corporal, el pulso, la frecuencia respiratoria y la presión arterial.

El tratamiento con anfotericina B se acompaña de modo inevitable de toxicosis renal. Los valores de urea y creatinina en sangre son de utilidad para visualizar el daño, que puede ser reversible al disminuir la dosis o al suspender el tratamiento. En pequeñas especies, los signos de nefrotoxicosis se desarrollan en tres a cuatro semanas de iniciada la terapia; los valores de urea se elevan por arriba de 60-70 mg/dl y disminuyen hasta alcanzar sus valores normales al suspender el tratamiento. La administración del fármaco cada tercer día reduce considerablemente la nefrotoxicosis, en comparación con la dosificación diaria. Ocurre decremento de la tasa de filtración glomerular. Actúa directamente produciendo toxicosis en las células renales epiteliales, y por lo general se presenta con las dosis más altas.

Al administrarla junto con manitol en una infusión IV lenta se reduce la toxicidad, pero a la vez disminuye la eficacia de la terapia, en particular en casos de blastomicosis. Este mismo tratamiento se recomienda para casos de sobredosis. No se ha establecido la seguridad de su uso en hembras gestantes, pero al parecer no hay informes de teratogenicidad asociada a este fármaco.

En perros, la administración de dosis altas (p. ej., 5 mg/kg) causa la muerte al producir daño cardiaco; con dosis de 2.5 mg/kg se pueden generar arritmias cardiacas, y con dosis menores de 1 mg/kg no se encontró efecto adverso alguno en el corazón. La DL_{50} de la anfotericina B para ratones es de 280 mg/kg administrada por vía IP, y en el caso de la anfotericina A es de 450 mg/kg. La DL_{50} de la anfotericina B en solución de desoxicolato de Na^+ por vía IV es de 4.5 mg/kg. La dosis en conejos y perros son las mismas, con la única variante en el tiempo de acción.

La mayoría de los pacientes presentan efectos de intolerancia incluso con dosis bajas, las cuales pueden disminuir con la administración de antihistamínicos. Se recomienda el empleo de corticosteroides en dosis mínimas antes de la terapia o durante ella para reducir la reacción febril.

Los preparados liposómicos son particularmente atractivos, ya que entregan más anfotericina B a hígado y bazo y menos al riñón, lo cual permite administrar dosis altas con menor toxicidad. En la actualidad, la experiencia con los preparados liposómicos de anfotericina B es demasiado limitada para poder predecir si llegarán a ser los fármacos de elección en algunas situaciones clínicas específicas.

Interacciones

Se informa que la anfotericina B es compatible con fosfato sódico de hidrocortisona, $NaHCO_3$, soluciones de NaCl al 2% y heparina sódica; la adición de 1 000 U de heparina minimiza el riesgo de tromboflebitis. La meningoencefalitis (aspergilosis y cigomicetosis) reacciona favorablemente al tratamiento con anfotericina B sola administrada por vía intratecal o combinada con rifampicina.

Se informa que la anfotericina B incrementa su actividad cuando se combina con otros antimicrobianos; por ejemplo, la rifampicina, que por sí sola no tiene acción antifúngica, activa la función de la anfotericina B, reduciendo su dosis para bloquear la proliferación *in vitro* o en infecciones experimentales producidas por *Aspergillus sp., Histoplasma sp.* y *Candida spp.* La minociclina aumenta la actividad *in vitro* de la anfotericina B contra *Candida sp.* y *Criptococcus sp.* De igual manera, la flucitosina y la anfotericina B muestran un efecto sinérgico *in vitro* contra *Candida sp., Cryptococcus sp.* y *Aspergillus sp.* La flucitosina reduce la concentración de anfotericina B necesaria para inhibir el desarrollo de *Candida sp.* y *Criptococcus sp. in vitro,* pero a la vez se incrementa la toxicidad de la flucitosina. El mecanismo de acción de estos sinergismos aún no se comprende, pero se cree que incrementa la acción del fármaco aprovechando el daño a la membrana del hongo producido por la anfotericina.

La combinación con antibióticos de tipo triazol, como el ketoconazol, produce una variedad muy compleja de

interacciones *in vitro* que son difíciles de interpretar. Algunos autores han encontrado que esta combinación es eficaz en micosis sistémicas en perros, mientras que otros han hallado que en casos de aspergilosis el ketoconazol es capaz de antagonizar el efecto de la anfotericina B. Por tanto, esta combinación debe usarse con reservas todavía. Se informa que la anfotericina B tiene efecto antagónico también con el miconazol. No debe combinarse con soluciones de electrólitos, soluciones ácidas ni conservadores, ya que causan su precipitación.

No se recomienda administrarla junto con aminoglucósidos, polimixina B, colistina, metoxifluorano o vancomicina. Debe tomarse en cuenta que provoca pérdida de potasio y este dato es de especial importancia cuando se administra junto con glucósidos cardiacos (digoxina), relajantes musculares, diuréticos o corticosteroides.

Es incompatible con lactato de Ringer, solución de dextrosa al 25%, amikacina, CaCl, carbenicilina sódica, clorhidrato de clorpromazina, clorhidrato de cimetidina, clorhidrato de difenhidramina, clorhidrato de dopamina, edetato de calcio, sulfato de gentamicina, sulfato de kanamicina, clorhidrato de lidocaína, bitartrato de metaraminol, nitrofurantoína sódica, clorhidrato de oxitetraciclina, penicilina G potásica y sódica, sulfato de polimixina sódica, cloruro de potasio, mesilato de proclorperazina, sulfato de estreptomicina, clohidrato de tetraciclina y clorhidrato de veparamil. La compatibilidad depende de varios factores, como pH de los compuestos, concentración a la que se encuentren, temperatura y diluyentes utilizados.

Nistatina

La nistatina es un antimicótico polieno producido por *Streptomyces noursei*. Es un polvo blanco amarillento pálido casi insoluble en agua (10 a 20 U/ml) pero más soluble en alcohol, higroscópico y con olor a cereal. Tiene estructura poco conocida con múltiples enlaces insaturados (fig. 19-2) y está ligado a un azúcar llamado micosamina. Es relativamente estable en condiciones habituales de almacenamiento, aunque en solución se descompone con rapidez. La nistatina se deteriora si se expone a calor, luz, aire o humedad. La sangre o el suero no disminuyen su actividad. Consta de tres componentes: nistatinas A_1, A_2 y A_3. Su fórmula condensada es $C_{47}H_{75}NO_{17}$. Un miligramo de nistatina contiene no menos de 4 400 unidades.

Farmacodinámica

Tiene mecanismo de acción similar al de la anfotericina B. Se une a los esteroles de la membrana, altera la permeabilidad y permite la salida de K^+ y otros constituyentes celulares. Este efecto es exclusivo en hongos y no en bacterias, por lo que el fármaco actúa como fungistático y en dosis altas como fungicida.

Espectro

Tiene actividad contra una gran variedad de hongos patógenos, pero es especialmente útil administrada por vía tópica y para infecciones faríngeas y GI producidas por *Candida sp.* Además de ésta, su espectro incluye algunas cepas de *C. neoformans, Histoplasma capsulatum, B. dermatitidis, Trichophyton sp., Epidermophyton sp., Microsporum sp., Prototheca sp.* y *Pityrosporum sp.* Algunos autores mencionan que no es activa contra dermatófitos. Se ha encontrado ocasionalmente resistencia a la nistatina, en especial en el género *Candida sp.*, con excepción de *C. albicans*, y parece ser que hay resistencia cruzada con la anfotericina B. En el cuadro 19-7 se presenta la CMI_{90} de la nistatina contra algunos hongos y levaduras.

Fig. 19-2. Fórmula estructural de la nistatina.

Cuadro 19-7. CMI_{90} de la nistatina contra algunos hongos y levaduras

Hongos filamentosos	CMI_{90} (μg/ml)	Levaduras	CMI_{90} (μg/ml)
Alternaria spp.	32	*Candida spp.*	4
Aspergillus fumigatus	≥64	*Cryptococcus neoformans*	2
		Malassezia pachydermatis	0.25
Fusarium spp.	≥64	*Trichophyton spp.*	16
Microsporum canis	4		
Mucor spp.	8		

Farmacocinética

Por lo general se utiliza por vía tópica o para el tratamiento de micosis de las vías GI, desde donde no se absorbe. Se evita la administración parenteral debido a que es extremadamente tóxica para los tejidos internos. De lo poco que se absorbe no se sabe mucho, pero por lo general se excreta sin cambios en las heces o en menor grado por vía renal.

Indicaciones y dosis

Se recomienda para micosis cutáneas y vaginitis producidas por *Candida albicans* (moniliasis o moniliosis), y por lo regular se prepara a razón de 1 000 000 U/ml o gramo de crema. Se ha llegado a usar como promotor del crecimiento en animales de producción.

Aves: es común el empleo de nistatina en las micosis gastrointestinales, como la micosis o candidiasis del buche, a razón de 300 ppm, junto con lauril-sulfato sódico.

Para el tratamiento de diarrea micótica por *Candida albicans* en pollos y pavos, administrar 50 ppm en el alimento o 100 ppm/7-10 días.

Para el tratamiento de la candidiasis producida por el tratamiento con antibióticos, administrar 1 ml/300 g hasta en tres tomas de una suspensión que contenga 100 000 U/ml. El tratamiento puede durar siete a 14 días, dependiendo de la gravedad.

En casos de infecciones orofaríngeas producidas por *Candida sp.* en aves enjauladas, administrar una dosis de 300 000 U/kg VO durante siete a 10 días. Para el tratamiento de parvadas, administrar 5 g/lb (1 lb = 454 g) de alimento.

Bovinos y equinos: es útil en el tratamiento de diarreas micóticas por sobredosificación de antibióticos de amplio espectro, p. ej., oxitetraciclina, y se emplea a razón de 25 000-30 000 U/kg. Es útil en yeguas con metritis provocada por *Candida sp.*

También se ha encontrado en vacas que 80% de las levaduras aisladas de ubres con mastitis son sensibles. La dosis recomendada es de 300 000 U por cuarto en tres ocasiones como dosis única.

Perros: se ha utilizado en perros para tratar infecciones en el oído externo causadas por *Pityrosporum sp.* Para el tratamiento de candidiasis administrar 100 000 U cada 6 h por vía oral.

Gatos: para el tratamiento de la candidiasis administrar 100 000 U cada 6 h por vía oral.

La DL_{50} en el ratón es de 200 mg/kg por vía intraperitoneal.

Se menciona que tiene cierta actividad como promotor del crecimiento.

Efectos adversos

Cuando se aplica por vía tópica su toxicidad es nula; sin embargo, la aplicación parenteral es extremadamente tóxica y por ende nunca se recomienda. En algunos casos, las pequeñas concentraciones que se absorben provocan diarrea, náusea, vómito y en casos extremos, raros, se pueden presentar signos y síntomas de hipersensibilidad. Debido a que casi no se absorbe por VO, es raro observar casos de toxicosis. No se ha informado que sea teratógena.

Interacciones

Puede combinarse con nitrofurazona para aplicación intravaginal, y es útil en el tratamiento de micosis cutáneas y vaginitis producidas por *Candida albicans* (moniliasis o moniliosis). Se ha administrado junto con cloranfenicol u oxitetraciclinas para disminuir la población bacteriana intestinal antes de intervenciones quirúrgicas a dicho nivel.

La nistatina no debe administrarse con tetraciclinas, debido a que el vehículo en el que ocasionalmente se encuentra contiene calcio.

Tiempo de retiro

Cuando se administra a pollos a razón de 100 000 UI/día/7 días (dosis aprobada por la FDA) se encuentran residuos (<2 500 ppb) en músculo, hígado, riñón, grasa y piel; en sangre la concentración es de <500 ppb. Cuando se administra a gallinas ponedoras, se encuentra en huevo una concentración <500 ppb.

Fig. 19-3. Fórmula estructural de la natamicina.

Natamicina

La natamicina es un antimicótico polieno semisintético eficaz contra dermatófitos (fig. 19-3). Casi no es soluble en agua y no penetra al epitelio corneal intacto. Es el único agente antimicótico aprobado para utilizarse por vía ocular para el tratamiento de queratitis fungal. Se le conoce también como pimaricina. Su fórmula condensada es $C_{33}H_{47}NO_{13}$ y tiene peso molecular de 665.7 Da. Es fotosensible y se mantiene estable en medios secos. Es prácticamente insoluble en alcoholes pesados, éter, ésteres, hidrocarburos aromáticos o alifáticos, cetonas, dioxano, ciclohexano y aceites.

Farmacodinámica

Actúa en la membrana celular del hongo.

Espectro

Es eficaz contra gran variedad de hongos filamentosos y dimórficos, así como contra algunos tipos de levaduras (cuadro 19-8). Entre los microorganismos que ataca se encuentran *Alternaria sp.*, *A. fumigatus*, *Fusarium sp.*, *Microsporum sp.*, *Mucor sp.*, *Trichophyton sp.*, *Candida sp.*, *C. neoformans* y *Malassezia sp.*

Farmacocinética

Algunos estudios sobre la absorción de la natamicina demuestran que si se administra en piel o tracto GI, la concentración plasmática es muy baja.

Indicaciones y dosis

Es inútil en pacientes con micosis profundas, por su escasa absorción. Generalmente se aplica por vía tópica.

Bovinos: se utiliza por vía tópica en casos de mastitis por levaduras y en queratitis micóticas. En un estudio, la mayoría de las vacas con mastitis por *Candida sp.* se recuperaron después de la administración de 20 ml/día/3 días de una solución al 2.5% o de 10 ml/día/3 días de una solución al 5% en el cuarto afectado.

Caballos: es eficaz en casos de dermatomicosis por vía tópica con una esponja en forma de solución de 100 ppm de natamicina en 1 L de agua. Se administra en dos ocasiones, con intervalo de cuatro días, con lo cual la recuperación puede tardar hasta cuatro semanas. Es importante mencionar que todos los instrumentos utilizados deben limpiarse perfectamente o sumergirse en la solución de natamicina, y que esta última debe prepararse en recipientes de plástico o galvanizados.

Cuadro 19-8. CMI_{90} de la natamicina contra algunos hongos y levaduras

Hongos filamentosos	CMI_{90} (µg/ml)	Levaduras	CMI_{90} (µg/ml)
Alternaria spp.	2	*Candida spp., Cryptococcus neoformans* y *Malassezia pachydermatis*	8
Aspergillus fumigatus, Microsporum canis, Trichophyton spp.	8		
Fusarium spp. y *Mucor spp.*	1		

Se ha utilizado con éxito en caballos con queratitis por *Fusarium sp.* y otros hongos filamentosos. En este uso su eficacia iguala la del miconazol y supera la del itraconazol. El tratamiento recomendado es una gota de una solución al 5% cada 1-2 h/3 días, disminuyendo a seis a ocho aplicaciones al día después de que se observe mejoría. Algunos autores encontraron que la natamicina local era un poco irritante. Al principio puede observarse un aumento en el edema y en la infiltración celular, como respuesta inmunológica a la muerte de los organismos fungales. El tratamiento puede prolongarse hasta por cuatro a seis semanas. La aplicación tópica, en casos de aspergilosis nasal en caballos, ha resultado eficaz. También se le han encontrado usos potenciales de manera local en casos de metritis por *Candida sp.* en yeguas.

Efectos adversos

Se considera un fármaco poco tóxico. La DL_{50} en ratas es de 4.6 g/kg. Tiene algunas desventajas, p. ej., que en ocasiones provoca inflamación y dolor en el sitio de aplicación, la penetración corneal es pobre y es un fármaco costoso. Sólo es útil en casos de infecciones superficiales. Se recomienda realizar cultivos para verificar la eficacia del tratamiento.

Griseofulvina y flucitosina

Griseofulvina

La griseofulvina es un antibiótico benzofurano ciclohexano fungistático que se obtiene a partir de *Penicillium griseofulvium* y de *P. janczewski*. Es un polvo con olor y sabor suave, o bien puede no tener olor, y es incoloro o ligeramente amarillento. Es insoluble en agua y termoestable. Aunque la griseofulvina es relativamente estable, debe mantenerse en lugares con temperatura menor de 40°C, de preferencia entre 15-30°C. Su nombre químico es (1´S-*trans*)-7-cloro-2´,4,6-trimetoxi-6´-metilespiro[benzofurano-2(3H),1´-[2]ciclohexano]-3,4´-diona (fig. 19-4). Tiene peso molecular de 352.7 y su fórmula condensada es $C_{17}H_{17}ClO_6$. Existen dos presentaciones, que varían según el tamaño de partícula: la griseofulvina con partículas de 4 µm de diámetro y con menos de 1 µm. Esta última facilita su absorción gastrointestinal.

OCH3
O OCH3
O
H3CO
O
Cl
H3C

Fig. 19-4. Fórmula estructural de la griseofulvina.

Farmacodinámica

Se ha propuesto que la griseofulvina modifica la duplicación de DNA al inducir la generación de filogenia modificada, incapaz de reproducirse o sobrevivir. Sin embargo, también se menciona que se une a los microtúbulos del hongo, los cuales son los encargados de la ordenación cromosómica durante la mitosis (huso micótico) y de la formación de la nueva membrana celular. De este modo imposibilita tal función y provoca la muerte o desadaptación de la filogenia. Su acción es fungistática, y no afecta a los hongos que no están en división activa. Los hongos que están en crecimiento activo son eliminados. El tratamiento es prolongado.

Espectro

Entre los hongos sensibles al tratamiento con griseofulvina se cuentan *Microsporum canis, Epidermophyton sp.* y *Trichophyton sp.* (dermatófitos en general). No tiene efecto contra *Actinomyces sp., Nocardia sp., Monilia sp.*, levaduras ni hongos dimórficos. *Candida sp., Actinomyces sp.* y *Nocardia sp.*, son resistentes a este fármaco. Se puede decir que todos los dermatófitos se inhiben con una CMI de 0.2-0.5 µg/mililitro.

Farmacocinética

La griseofulvina se administra por VO y se absorbe rápida y completamente. Al administrarla con alimento rico en grasa se favorece su absorción; además, el tamaño de la partícula es muy importante. Se puede aplicar por vía tópica con dimetilsulfóxido (Domoso) como vehículo, lo que favorece su penetración. Su Vd es de lo más alto, y después de 6-8 h casi no se detecta en sangre. Se concentra en epitelios germinales, cascos, cuernos, etc., desde donde se difunde a las capas infectadas más superficiales. El fármaco tiene vida media de menos de 6 h en el perro; se biotransforma en hígado y se convierte a desmetil-griseofulvina, la cual se conjuga posteriormente con ácido glucurónico. La excreción ocurre sobre todo por heces.

Indicaciones y dosis

La griseofulvina es de gran utilidad para la terapéutica de micosis de piel y faneras por su afinidad con estos tejidos. Debido a que su acción antimicótica se ejerce del epitelio basal hacia las capas más superficiales, se recomienda continuar con el tratamiento por lo menos siete a 15 días después de desaparecidos los signos de micosis. Existen en la bibliografía algunas contradicciones en cuanto a la cinética del medicamento, e incluso

se han sugerido altas dosificaciones cada 10 días. Sin embargo, parece que la terapéutica continua es la mejor alternativa. Aunque resulte evidente, debe recordarse la necesidad de aislar al animal enfermo, procurarle sol, destruir la cama vieja y llevar a cabo una buena desinfección con máximas precauciones, ya que la mayor parte de las micosis animales son provocadas por tales condiciones. Este tipo de padecimientos son zoonóticos. Es importante considerar que el sudor acarrea el compuesto a estratos córneos más externos. La griseofulvina es muy útil contra dematófitos.

Las dosis que se enumeran a continuación constituyen una guía ajustable al criterio médico individual, ya que la griseofulvina es, en términos generales, poco tóxica.

Vacas: 7.5 a 10 mg/kg/día.

Becerros: 30 a 40 mg/kg/día.

Caballos: es útil en el tratamiento de infecciones de oído provocadas por *Trichophyton equinum* y *M. gypseum*, en dosis de 20-30 mg/kg/día.

En grandes especies, la terapia es más corta (siete días), y la mayoría de los pacientes están libres de lesiones cuatro semanas después del tratamiento.

Perros y gatos: con dosis de 25-50 mg/kg/día es útil en el tratamiento de infecciones fungales superficiales de piel y pelo. En estos casos, se administra durante tres a seis semanas o más en infecciones superficiales y hasta por seis a 12 meses en infecciones de uñas. La dosis de 50 mg/kg puede reducirse cuando comienza la respuesta, y debe continuarse una o dos semanas después de la curación.

A pesar de que la dosis en grandes especies es menor, es igual de eficaz que en pequeñas especies.

Hay que tener en cuenta que la griseofulvina es costosa, y por ello se emplea poco en aves y cerdos. En estos animales, resulta más aconsejable utilizar compuestos diversos de aplicación tópica, como el yodo. En tratamientos prolongados, se puede suspender la griseofulvina por una semana y continuar por otro mes, alternando estos periodos.

Efectos adversos

Por sus efectos tóxicos en gatos, debe reservarse contra infecciones graves en que no existe otra alternativa, debido a que su efecto es impredecible. Al parecer, los efectos tóxicos en gatos se deben a idiosincrasia, más que a la dosis. No se recomienda para el tratamiento de infecciones menores, que puedan ser autolimitantes, y que respondan a un tratamiento local. La griseofulvina es teratógena en gatos, en especial cuando se administra en el primer tercio de la gestación; entre los efectos de esta índole están malformaciones del cerebro y de los huesos, espina bífida, anoftalmía y atresia anal. En gatos adultos se asocia la presentación de anemia con dosis altas. Otros signos de toxicosis en gatos son anorexia, vómito, ataxia, anemia, leucopenia, depresión, prurito, ictericia y pirexia. Algunos de estos signos son reversibles. Debido a su potencial zoonótico, debe hacerse un seguimiento de animales sospechosos o con infecciones menores.

Por lo general, los efectos tóxicos son raros, pero en tratamientos prolongados se pueden presentar (aunque de manera atípica) trastornos GI como diarrea, meteorismo, náusea y vómito (este último si se administra con el estómago vacío). En ocasiones ocurren algunas modificaciones de la conducta, efectos leves sobre SNC, fatiga, mareo y fotosensibilidad.

No debe administrarse en animales gestantes de ninguna especie. También se le ha intentado relacionar con algunos casos de oligospermia después de su uso a largo plazo, pero esto requiere demostración experimental.

Interacciones

Al administrarla con rifampicina se acelera su metabolismo, ya que hay inducción de enzimas hepáticas.

Flucitosina

Originalmente se descubrió como agente antineoplásico, pero en la actualidad se conoce por sus propiedades antimicóticas. También se le denomina 5-fluorocitosina o 5-FC. Es un agente antimicótico pirimidínico fluorado y físicamente se encuentra en forma de polvo blanco cristalino, y es inoloro o tiene olor ligero. Su pKa es de 2.9 y presenta un bajo peso molecular. Su nombre químico es 4-amino-5-fluoro-2(1H)-pirimidinona-5-fluorocitosina (fig. 19-5). Su fórmula condensada es $C_4H_4FN_3O$.

Farmacodinámica

La flucitosina penetra a la membrana fungal, donde es desaminada por la desaminasa de citosina y se convierte en 5-fluorouracilo, 5-fluorouridina y 5-fluorodesoxiuridina.

Al parecer este fármaco inhibe la conversión de citosina en uracilo, por bloqueo de la enzima sintetasa

Fig. 19-5. Fórmula estructural de la flucitosina.

Cuadro 19-9. CMI_{90} de la flucitosina contra algunos patógenos

Hongos filamentosos	CMI_{90} (μg/ml)	Levaduras	CMI_{90} (μg/ml)	Hongos dimórficos*	CMI_{90} (μg/ml)
Aspergillus fumigatus y *A. flavus*	1	*Candida albicans*	0.5	*Blastomyces dermatitidis*	1
Cladosporidium spp.	0.5	*C. glabrata* y *C. tropicalis*	1	*Coccidioides immitis* e *Histoplasma capsulatum*	0.25
Mucor spp. y *Rhizopus spp.*	0.25	*Cryptococcus neoformans*	0.25	*Sporothrix schencki*	4

*Son capaces de modificar su estructura.

de timidilato. Tal acción bloquea la síntesis de RNA y, por ende, la reproducción del hongo. Interfiere en el metabolismo de las pirimidinas. Se cree también que la flucitosina se convierte en ácido fluorodesoxiuridílico, el cual inhibe finalmente la síntesis de DNA. Su efecto depende de la dosis, y actúa como fungicida cuando se administra una concentración cinco veces más alta que la concentración mínima inhibitoria (CMI).

Espectro

La flucitosina tiene espectro reducido. Actúa contra *Candida albicans,* aunque algunas cepas de ésta son resistentes. Casi todas las especies de *Cryptococcus sp.*, *Torulopsis sp.* y *Cladosporium sp.* son sensibles. No tiene efecto contra *Blastomyces dermatitidis, Histoplasma capsulatum* y *Coccidioides sp.*, así como contra la mayoría de las levaduras aisladas de la mastitis bovina. Algunas cepas de *Aspergillus sp.* han demostrado cierta susceptibilidad, pero los dermatófitos y algunos hongos filamentosos y dimórficos son resistentes. Aquellos hongos con CMI ≥16 μg/ml se consideran susceptibles (cuadro 19-9). La resistencia se desarrolla tanto *in vivo* como *in vitro.* Las cepas susceptibles pueden desarrollar rápidamente resistencia. Se recomienda administrarla siempre en combinación con otro antimicótico.

Farmacocinética

Al administrarse por VO se absorbe casi por completo; la tasa de absorción puede disminuir si se administra con alimento. Se distribuye ampliamente en todo el organismo y logra una buena concentración en SNC. Se desconoce si llega a la leche. Alcanza valores máximos en un lapso de 3-5 h en todo el organismo. De 50 a 80% del fármaco atraviesa la barrera hematoencefálica y llega a los tejidos en general. La vida media aumenta en animales con insuficiencia renal. No se biotransforma y se elimina vía renal por filtración glomerular; debido a ello aumenta su permanencia en el organismo cuando existen lesiones renales. La flucitosina que se absorbe se elimina sin cambios. En el cuadro 19-10 se resumen las características farmacocinéticas de la flucitosina.

Indicaciones y dosis

El fármaco se administra en cápsulas en dosis de 200-600 mg/kg/6 h. Asimismo, se ha utilizado en perros y gatos para tratar las meningitis micóticas a razón de 200-250 mg/kg/día. Esa misma dosis puede resultar útil en el tratamiento de criptococosis pulmonares de bovinos y equinos, aunque en realidad en este caso el problema es más bien llegar al diagnóstico correcto. Se tuvo éxito en el tratamiento de un gato, al que se aplicó una dosis de 250 mg/kg/12 h, luego de que la dosificación una vez al día había fallado.

Perros: para el tratamiento de criptococosis: 25-50 mg/kg/qid durante un mínimo de seis semanas por VO con anfotericina B (0.5 mg/kg por IV durante un mínimo de cuatro a cinco semanas hasta acumular un total de 4 mg/kg).

Para el tratamiento de candidiasis se recomienda corregir los factores predisponentes, alcalinizar la orina hasta un pH >7.5 y después administrar flucitosina a razón de 67 mg/kg/8 h por vía oral.

Cuadro 19-10. Características farmacocinéticas de la flucitosina

Biodisponibilidad oral: 80%	Tiempo para lograr la $Cp_{máx}$: 2 h
Unión a proteínas: 4%	Vida media de eliminación final: 3-6 h
Vd aparente: 0.6-0.7 L/kg	>75% se elimina sin modificación en la orina
$Cp_{máx}$: 30-45 μg/ml	Concentración en líquido cefalorraquídeo: >75%

Gatos: para el tratamiento de criptococosis administrar una dosis de 25-50 mg/kg/6 h por VO con anfotericina B (0.25 mg/kg). La terapia puede prolongarse hasta por tres a cuatro semanas.

La DL_{50} en el ratón es >2 000 mg/kg por VO y SC; 1 190 mg/kg por vía IP; 500 mg/kg por vía intravenosa.

Efectos adversos

En animales se desconocen los efectos adversos que produce, pero en seres humanos ocasionalmente provoca depresión de la médula ósea con anemia, leucopenia y trombocitopenia. En casos esporádicos, ha producido algunos efectos de alucinación y delirio. Puede producir problemas GI (náuseas, vómito, diarrea), erupciones cutáneas y ulceraciones orales, y disminuye las concentraciones de enzimas hepáticas. Se informa que en gatos puede producir alteración del comportamiento.

La flucitosina está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal o hepática. Se recomienda monitorear el valor sanguíneo de flucitosina y mantenerlo en menos de 100 μg/ml. Debe tenerse precaución en pacientes con antecedentes de depresión de médula ósea, enfermedades hematológicas o que estén recibiendo tratamiento con otros fármacos con efectos similares. En ratas tiene efecto teratógeno.

En un gato que recibió flucitosina en dosis de 250 mg/kg cada 12 h por seis meses, el medicamento fue bien tolerado.

Interacciones

Más de 66% de los hongos que en un principio eran sensibles se han hecho resistentes, por lo que se recomienda el uso de este fármaco en combinación con otros antimicóticos, como la anfotericina B, con lo que se logra un efecto sinérgico. La anfotericina B incrementa la permeabilidad hacia la flucitosina. Esta combinación resulta útil en el tratamiento de la criptococosis en gatos, y tiene efecto sinérgico *in vitro* contra *Candida sp.* Generalmente se reduce la dosis de anfotericina B a la mitad o menos. Puede combinarse también con ketoconazol.

Azoles

Los fármacos azoles fueron extensamente probados como antimicóticos a inicios de 1970. La sustitución de un anillo imidazol por un triazol ha permitido la obtención de nuevos fármacos antimicóticos con vida media mayor, baja toxicidad y posiblemente mayor actividad, en comparación con el compuesto original. Se relacionan químicamente con los nitroimidazoles, como el metronidazol y el mebendazol, conocidos por sus propiedades antiparasitarias.

En este grupo se encuentran miconazol, ketoconazol, clotrimazol, itraconazol y fluconazol.

Farmacodinámica

Inhiben el desarrollo de los hongos mediante el bloqueo de la biosíntesis de los lípidos fungales, particularmente del ergosterol. Se ha observado que este efecto es el resultado de la inhibición de una reacción enzimática (4α-desmetilación) en la que interviene la enzima desmetilasa α-c-14 dependiente del citocromo P-450. Al bloquearse este paso se modifican la membrana celular y la actividad de las enzimas. Son fungistáticos, por lo que se requieren tratamientos prolongados, en especial en pacientes inmunosuprimidos. Hay inhibición de la respiración endógena, interacción tóxica con los fosfolípidos de la membrana e inhibición de la transformación morfogénica de esporas de forma micelial. En contraste, la anfotericina B se liga de modo irreversible al ergosterol, y la flucitosina inhibe la síntesis proteínica. Este mecanismo de acción es el mismo para todos los imidazoles y triazoles. Tienen variaciones en cuanto a su farmacocinética y efectos. En el cuadro 19-11 se resume la eficacia de los azoles orales.

Ketoconazol

El ketoconazol es un imidazol antimicótico y fue el primer fármaco de este grupo utilizado por VO. Es prácticamente insoluble en agua. Tiene pKa de 2.9. Su nombre químico es *cis*-1-acetil-4-[4-[[2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1-ilmetil)-1,3-dioxolan-4-il]metoxi]fenil]piperazina (fig. 19-6). Tiene peso molecular de 531.4 Da y su fórmula condensada es $C_{26}H_{28}Cl_{12}N_4O_4$. Es muy lipófilo y requiere de medios con pH ácido para disolverse, por lo que se absorbe bien desde el estómago.

Farmacodinámica

La farmacodinámica es la misma para todos los triazoles. Actúan inhibiendo la síntesis de ergosterol a través de la interacción con demetilasa α-c-14 (una enzima dependiente del citocromo P-450 necesaria para la conversión del lanosterol a ergosterol) al inhibir su desmetilación. La depleción de ergosterol altera la fluidez de la membrana; con ello se reduce la actividad enzimática membranal, hay un aumento de la permeabilidad e inhibición del crecimiento celular y de la multiplicación. El ketoconazol por lo general actúa como fungistático, pero con dosis altas y por periodos prolongados actúa como fungicida alterando las membranas celulares. Inhibe de manera directa los sistemas enzimáticos como el P-450. La síntesis de testosterona o cortisol puede disminuir durante la terapia antimicótica.

Espectro

El ketoconazol casi siempre es fungistático contra hongos filamentosos, incluyendo dermatófitos, levaduras y hongos dimórficos. Es activo contra bacterias gram-

Cuadro 19-11. Eficacia de los azoles orales

Enfermedad micótica	Eficacia establecida en pruebas bioquímicas	Eficacia potencial*	Ineficacia o eficacia limitada***	Eficacia en estudio
Aspergilosis		Itraconazol	Ketoconazol, itraconazol	Itraconazol
Blastomicosis	Ketoconazol, itraconazol	Fluconazol		Fluconazol
Candidiasis, candidemia	Fluconazol	Itraconazol	Ketoconazol	Itraconazol
Enfermedad invasora de órganos profundos		Fluconazol, itraconazol	Ketoconazol	
Coccidioidomicosis no meníngea	Ketoconazol, itraconazol, fluconazol			Fluconazol, itraconazol
Meningitis	Fluconazol	Itraconazol	Ketoconazol	
Criptococosis (tratamiento primario)	Fluconazol	Itraconazol	Ketoconazol	Fluconazol, itraconazol
Histoplasmosis (tratamiento primario)	Ketoconazol, itraconazol	Fluconazol**		Fluconazol
Mucormicosis			Ketoconazol, itraconazol, fluconazol	
Paracoccidioidomicosis	Ketoconazol, itraconazol	Fluconazol**		
Esporotricosis	Itraconazol	Fluconazol**	Ketoconazol	Fluconazol

*Estos resultados requieren confirmación.

**Parece ser necesaria una dosis diaria de al menos 400 mg.

***El fármaco no debe ser utilizado para tratar estas enfermedades.

positivas y algunos protozoarios, como *Plasmodium sp.*, *Leishmania sp.* y *Tripanosoma sp.*

Este antimicótico tiene actividad contra muchos hongos patógenos, entre los que se encuentran *Blastomyces sp.*, *Coccidioides sp.*, *Cryptococcus sp.*, *Histoplasma sp.*, *Microsporum sp.* y *Trichophyton sp.* Es bastante eficaz para el tratamiento de infecciones vaginales recurrentes causadas por *Candida spp.* Para el tratamiento de infecciones en que intervienen *Aspergillus sp.* y *Sporothrix sp.* se requieren las dosis más altas.

Resistencia

Casi todas las cepas de *Candida albicans* son sensibles, pero *C. tropicalis* es resistente. *Malassezia canis* es sensible. Muchas cepas de *Aspergillus sp.* son resistentes, por lo que no se recomienda para tratar aspergilosis; sin embargo, en un estudio realizado en caballos se aislaron cepas de *Aspergillus sp.* de una infección mixta y éstas fueron sensibles a ketoconazol y a miconazol. La resistencia *in vitro* de *Prototheca sp.* al ketoconazol se contrapone a su

Fig. 19-6. Fórmula estructural del ketoconazol.

actividad *in vivo.* Casi 75% de las levaduras aisladas de ubres de vacas con mastitis bovina son sensibles. *In vitro,* se ha observado resistencia de *Staphylococcus aureus* y *S. epidermidis, Nocardia sp.,* enterococos y herpes virus simple tipos 1 y 2. Se ha informado resistencia adquirida al ketoconazol, pero no está bien documentada, en parte debido a la falta de pruebas estándares de sensibilidad.

Farmacocinética

Al administrarlo por VO se absorbe bien en la mayoría de las especies, con excepción del perro, en el que la biodisponibilidad es muy variable y se alcanza una concentración de 8.9 μg/ml con una dosis de 10 mg/kg en 1-2 h. La $Cp_{máx}$ es de 1.1-45.6 μg/ml. La disolución completa y la absorción del ketoconazol se favorecen en medios ácidos. No debe administrarse junto con bloqueadores H_2 o antiácidos ni después de ellos, por lo que es controversial la administración de ketoconazol con alimentos. Después de su absorción, el ketoconazol se distribuye bien y llega hasta bilis, cerumen, saliva, orina y líquido sinovial. Tiene penetración pobre en SNC. Tiende a concentrarse en hígado, suprarrenales e hipófisis, mientras que se encuentra moderadamente en riñones, pulmones, médula ósea y miocardio. La vida media en perros es de 1-6 h (prom. 2 h 40 min). Es probable que las dosis usuales (10 mg/kg) sean inadecuadas para el tratamiento de infecciones en cerebro, testículos y ojos, y tal vez se requieran dosis más altas. Se une en 84-99% a proteínas plasmáticas y, al menos, en ratas, atraviesa la placenta. Se encuentra en leche de perras. Se metaboliza en el hígado convirtiéndose a metabolitos que son excretados por vía biliar. Cerca del 13% de la dosis se elimina por la orina y sólo 2-4% se elimina sin cambios por la misma vía y muestra una eliminación dependiente de la dosis. La excreción terminal más prolongada es posible administrando grandes dosis diarias. Para favorecer su absorción en caballos, se requiere diluirla previamente en una solución 0.2 N de ácido clorhídrico (HCl).

Indicaciones y dosis

Todas las micosis sistémicas deben tratarse por lo menos durante cuatro semanas. Puede haber una recuperación aparente, y tal vez deban esperarse recaídas. El ketoconazol tiene un amplio potencial terapéutico para tratar micosis sistémicas y locales. Criptococosis, histoplasmosis y coccidioidomicosis pueden tratarse con ketoconazol en monoterapia, y en el caso de la coccidioidomicosis la terapéutica debe durar por lo menos seis meses.

PERROS: puede utilizarse en los siguientes casos:

- Coccidioidomicosis sistémica: 5-10 mg/kg VO bid.
- Coccidioidomicosis nerviosa: 15-20 mg/kg VO bid. El tratamiento puede prolongarse hasta por tres a seis meses.
- Blastomicosis: 10 mg/kg VO bid (20 mg/kg VO bid si está afectado el SNC), al menos por tres meses. Administrarla con anfotericina B comenzando con 0.25-0.5 mg/kg cada tercer día por vía IV.
- Histoplasmosis: administrar 10 mg/kg/día; puede dividirse en dos tomas VO al menos por tres meses y posteriormente hasta 30 días después de que no se observen signos. Si el paciente recae, administrar una dosis de 5 mg/kg VO cada tercer día. Para casos agudos, administrar con anfotericina B.
- Aspergilosis: 20 mg/kg VO al menos por seis semanas.
- Miocarditis micótica: 10 mg/kg VO tid.
- Estomatitis por *Candida*: 10 mg/kg cada 8 h VO hasta que se resuelvan las lesiones.
- Dermatitis por *Malassezia sp.*: 5-10 mg/kg/día/30-45 días VO. Es común utilizarlo con champús que contengan disulfuro de selenio, miconazol, ketoconazol o clorhexidina.
- Hiperadrenocorticismo, como tratamiento alterno. Como se mencionó tiene un efecto supresor de la síntesis de cortisol, por lo que puede administrarse a razón de 30 mg/kg/1-2 veces al día VO.

El 50% de los perros con aspergilosis nasal se recupera con ketoconazol, en dosis de 5 mg/kg/12 horas.

GATOS: administrar en casos de:

- Coccidioidomicosis: 5-10 mg/kg VO bid; cuando llega al SNC: 15-20 mg/kg VO bid. El tratamiento puede prolongarse hasta por tres a seis meses.
- Blastomicosis: 10-15 mg/kg VO bid si se encuentra afectado el SNC y al menos por tres meses, con 0.25-0.5 mg/kg de anfotericina vía IV cada tercer día.
- Histoplasmosis: 10 mg/kg/1-2 veces al día VO al menos por tres meses. Continuar con el tratamiento al menos por 30 días después de que se considere que las lesiones sanaron. Si el paciente recae, o como dosis de mantenimiento, administrar 5 mg/kg VO cada tercer día indefinidamente. Para casos agudos administrar anfotericina
- Criptococosis: 10 mg/kg/1-2 veces al día/3 meses VO y al menos 30 días después de la recuperación de las lesiones. En este caso resulta muy eficaz, pero produce anorexia y debilidad.
- Aspergilosis: 20 mg/kg VO al menos por seis semanas; puede requerir una terapia de mantenimiento prolongada.

En gatos, la dosis recomendada es de 20 mg/kg cada 12 h cada tercer día, o 10-15 mg/kg/día.

CABALLOS: para el tratamiento de infecciones fungales se recomienda administrar una dosis de 10 mg/kg/día por vía oral.

La DL_{50} en ratones, ratas, cuyos y perros es de 44, 86, 28 y 49 mg/kg respectivamente por vía IV y de 702, 227, 202 y 780 mg/kg, por vía oral.

Efectos adversos

El ketoconazol está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática o trombocitopenia; es teratógeno y embriotóxico en ratas. Los efectos adversos más comunes son anorexia, vómito y diarrea. Se informa que puede producir hepatotoxicosis e incremento en las enzimas hepáticas. Ocasionalmente induce cambios en el tono de pelo. Tiene un efecto supresor temporal de la función gonadal y de la síntesis de esteroides adrenales; p. ej., se ha observado que dosis menores de 10 mg/kg disminuyen la testosterona sérica 3-4 h después de haber administrado ketoconazol, y con 30 mg/kg/día hay supresión sérica de cortisol. En estos casos pueden administrarse adicionalmente corticosteroides. En casos de sobredosis se recomienda hacer un lavado gástrico con bicarbonato de sodio.

PERROS: se menciona que en perros puede producir momificación fetal. En esta especie disminuye la síntesis de testosterona y cortisol, las cuales vuelven a su concentración normal una vez que se suspende el tratamiento con ketoconazol. Hay aumento en las concentraciones de progesterona en perros; esto no se encontró en gatos. Se ha observado inapetencia, prurito, alopecia y aclaramiento del pelo. En perros una dosis mayor de 80 mg/kg por periodos *prolongados* puede provocar hepatitis grave. La DL_{50} en perros es >500 mg/kg por vía oral.

GATOS: parecen ser más sensibles, y en ellos se han observado anorexia, depresión, diarrea, fiebre, daño hepático y leucopenia.

Interacciones

La combinación con flucitosina tiene las siguientes características en el tratamiento de la criptococosis en gatos: a) se reducen la dosis y el tiempo requeridos para la curación del paciente respecto a lo que se observa con cada fármaco por separado, y b) previene la creación de resistencias a la flucitosina y reduce el tiempo requerido en la terapéutica. Además, en pequeñas especies se utiliza con éxito para tratar dermatomicosis, a razón de 10 mg/kg/día/10-20 días.

Hay informes contradictorios acerca de la combinación de imidazoles con anfotericina B. Algunos autores encontraron efectos aditivos en casos de criptococosis; sin embargo, en otros estudios se encontró que el ketoconazol antagonizaba el efecto de la anfotericina B contra *Aspergillus sp.* El sulfametoxazol potencializa los efectos inhibitorios del ketoconazol contra *C. albicans.*

Debe tenerse especial cuidado de no administrar ketoconazol con fármacos que inhiban o potencien las enzimas microsómicas hepáticas (p. ej., barbitúricos o rifampicina).

Los antiácidos, anticolinérgicos y bloqueadores H_2 (p. ej., cimetidina, ranitidina) pueden inhibir la absorción del ketoconazol al incrementar el pH, y de ser necesario deben administrarse al menos 2 h antes. El ketoconazol puede inhibir los efectos anticoagulantes de la warfarina e incrementar el tiempo de protrombina. La fenitoína y el ketoconazol pueden inhibir mutuamente su metabolismo. Altera la disposición e incrementa la duración de la actividad de la metilprednisolona. Cuando se administra ketoconazol junto con cisaprida aumenta el riesgo de arritmias ventriculares. En algunos pacientes disminuye la concentración sérica de teofilina. Con el aciclovir tiene un efecto sinérgico contra herpes virus simple.

Clotrimazol

El nombre químico del clotrimazol es 1-[(2-clorofenil)difenilmetil]-1H-imidazol; 1-(*o*-cloro-α,α-difenilbencil)imidazol (fig. 19-7). Tiene peso molecular de 344.8 Da y su fórmula condensada es $C_{22}H_{17}ClN_2$. Es una base débil, ligeramente soluble en agua, benceno y tolueno, y soluble en acetona, cloroformo y etilacetato.

Farmacodinámica

Interfiere en el transporte de aminoácidos al hongo a nivel de la membrana celular. Su potencia se relaciona con la capacidad de unirse al citocromo P-450 necesario para la síntesis de ergosterol.

Espectro

Es fungistático pero puede tener acción fungicida en concentraciones mayores de 10 μg/ml. Se considera un antimicótico de amplio espectro y es activo contra *Candida albicans, Cryptococcus neoformans, Blastomyces dermatitidis, Epidermophyton microsporum, Trichophyton sp.* y *Corynebacterium cutaneo.*

Indicaciones y dosis

Debido a que inactiva el sistema microsómico hepático cuando se administra por VO, su uso se ha reservado para administración tópica. En solución al 1% es bien tolerada cuando se aplica para el tratamiento de queratitis micó-

Cl
N
N

Fig. 19-7. Fórmula estructural del clotrimazol.

Fig. 19-8. Fórmula estructural del miconazol.

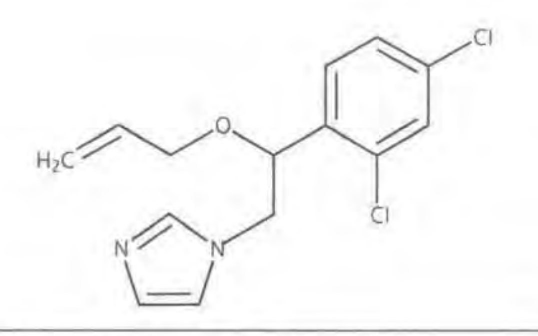


Fig. 19-9. Fórmula estructural del enilconazol.

tica y en infecciones de la córnea y nasales producidas por *Aspergillus sp.* Es útil en el tratamiento de dermatofitosis localizada y estomatitis producidas por *Candida sp.*

Bovinos: podría ser el fármaco de elección en mastitis bovina producida por levaduras, p. ej. ha demostrado ser eficaz administrado en solución o crema al 1% por vía intramamaria a razón de 100-200 mg/cuarto/día divididos en una a cuatro dosis.

La DL_{50} en ratones y ratas es de 923 y 708 mg/kg, respectivamente, por vía oral.

Efectos adversos

Puede ocasionar irritación local, ardor, eritema, edema, vesicación, descamación y prurito. Debido a su mecanismo de acción (inhibición de hormonas esteroideas), a veces causa anorexia, ginecomastia e impotencia.

Miconazol

El miconazol es un antimicótico imidazol de amplio espectro que además actúa sobre ciertas bacterias. Su nombre químico es [2-(2,4-diclorofenil)-2-[(2,4-diclorofenil)metoxi]etil]-1H-imidazol; 1-[2,4-dicloro-β-[(2,4-diclorobencil)oxi]fenil]imidazol (fig. 19-8). Tiene peso molecular de 416.1 Da y su fórmula condensada es $C_{18}H_{14}Cl_4N_2O$. Su mecanismo de acción es similar al del clotrimazol, pero con la diferencia de que no altera el sistema microsómico enzimático hepático; sin embargo, tiene la desventaja de que el vehículo que se requiere para su inyección IV es tóxico, por lo que se limitó su uso a la administración local. En el cuadro 19-12 se resumen las características farmacocinéticas del miconazol.

Indicaciones y dosis

Tiene la capacidad de penetrar el epitelio corneal intacto. Administrado por vía tópica es útil en el tratamiento contra dermatófitos, *Aspergillus sp.*, candidiasis e infecciones por *Malassezia sp.*

Caballos: es un fármaco de primera opción en el tratamiento de la queratitis fungal en caballos, en cuyo caso se recomienda administrar en solución al 1% cada 1-12 h, y se requieren cuatro a seis semanas de tratamiento.

Bovinos: en casos de mastitis por *Candida sp.*, se administra por vía intramamaria una solución de 50-100 mg de miconazol en 60 ml de agua por cuarto, durante ocho ordeñas. Se ha llegado a aplicar en inyección intramamaria o vía IV por arteria mamaria en casos de mastitis por *Aspergillus sp.* Debido a su toxicidad por vía IV, no se recomienda para tratar micosis sistémicas.

Enilconazol

El nombre químico del enilconazol es 1-[2-(2,4-diclorofenil)-2-(2-propeniloxi)etil]-1H-imidazol; (+/−)-1-[β-(aliloxi)-2,4-diclorofenil]imidazol (fig. 19-9). Tiene peso molecular de $C_{14}H_{14}Cl_2N_2O$ y es ligeramente soluble en solventes orgánicos y poco soluble en agua.

Cuadro 19-12. Características farmacocinéticas del miconazol

Biodisponibilidad oral: 25%	Vida media de eliminación final: 20-24 h
Unión a proteínas: 91-93%	1% de fármaco sin modificación en la orina
$Cp_{máx}$: 1.2-2.5 μg/ml	Concentración en líquido cefalorraquídeo: 5-10%

Indicaciones y dosis

Perros: es un imidazol antimicótico que se administra por vía intranasal para el tratamiento de aspergilosis nasal en perros después de remover tejido necrótico y cuerpos extraños, introduciendo un catéter de forma bilateral en los senos frontales y administrando una solución al 5% con una dosis de 10-20 mg/kg cada 12 h por 10-14 días.

Aves: también se ha utilizado con éxito para desinfectar casetas de pollos con objeto de prevenir la aspergilosis.

Caballos: puede administrarse en caballos para el tratamiento de micosis en bolsas guturales.

Efectos adversos

Puede provocar estornudos y salivación cuando se administra por vía intranasal. Debido a la destrucción de los hongos, puede observarse secreción mucopurulenta. En algunos animales se observa pérdida de peso y, con dosis altas, anorexia.

Triazoles

La anfotericina B ha sido el tratamiento de elección en pacientes con enfermedad micótica sistémica desde su introducción (hacia finales de 1950) hasta la actualidad. Sin embargo, desde la introducción del ketoconazol en 1981, del fluconazol en 1990 y del itraconazol en 1992, estos otros fármacos tienen creciente uso en el tratamiento de las micosis sistémicas, además de que pueden administrarse por VO. Los azoles orales son alternativas eficaces y seguras a la anfotericina B y a otros antimicóticos antiguos como la flucitosina y el miconazol. La sustitución del anillo imidazol por uno triazol hace que estos compuestos presenten las siguientes características: vida media más alta, actividad por VO, menor toxicidad y, posiblemente, mayor actividad antimicótica que los imidazoles.

Itraconazol

El itraconazol es un antimicótico triazol sintético estructuralmente relacionado con el ketoconazol. Tiene peso molecular de 706 Da y pKa de 3.7. Su nombre químico es 4-[4-[4-[4-[[2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1,3-dioxolan-4-il]metoxi]fenil]-1-piperazinil]fenil]-2,4-dihidro-2-(1-metilpropil)-3H-1,2,4-triazol-3-1 (fig. 19-10). Su fórmula condensada es $C_{35}H_{38}Cl_2N_8O_4$. Es lipófilo y prácticamente insoluble en agua y soluciones ácidas.

Farmacodinámica

Es fungistático. Los derivados triazoles, al igual que los imidazoles (clotrimazol, ketoconazol, etc.), alteran las membranas de los hongos susceptibles y su permeabilidad, permiten la salida de los componentes celulares y dañan los precursores de purinas y pirimidinas.

Espectro

Es un potente inhibidor de la mayoría de hongos patógenos que afectan a animales, con actividad más selectiva por el sistema microsómico del hongo que el ketoconazol. Es muy eficaz contra una gran variedad de hongos patógenos, incluyendo levaduras y dermatófitos. Es más potente y de mayor espectro que este último. Es activo contra *Cryptococcus sp.*, *Sporothrix sp.*, *Alternaria sp.*, *Aspergillus sp.* y *Candida tropicalis*, pero su acción contra otras especies de *Candida* y dermatófitos es variable. *In vivo* ha demostrado actividad fungistática contra *Candida sp.*, *Aspergillus sp.*, *Cryptococcus sp.*, *Histoplasma sp.*, *Blastomyces sp.* y hasta contra *Trypanosoma cruzi*. En el cuadro 19-13 se presenta la CMI_{90} del itraconazol contra algunos patógenos.

Farmacocinética

Por VO se absorbe bien, pero la cantidad que se absorbe depende del pH del estómago y de la presencia de alimento. Al administrarse en animales con el estómago vacío la biodisponibilidad es de 50% o menos, y con

Fig. 19-10. Fórmula estructural del itraconazol.

Cuadro 19-13. CMI_{90} del itraconazol contra algunos patógenos

Hongos filamentosos	CMI_{90} (µg/ml)	Levaduras	CMI_{90} (µg/ml)	Hongos dimórficos*	CMI_{90} (µg/ml)
Aspergillus fumigatus	0.25	*Candida albicans*	0.03	*Blastomyces dermatitidis*	≤ 0.03
A. flavus	0.25	*C. glabrata*	>16	*Coccidioides immitis*	–
Cladosporidium spp.	0.12	*C. tropicalis*	0.25	*Histoplasma capsulatum*	0.06
Mucor spp.	4	*Cryptococcus neoformans*	0.008	*Sporothrix schenckii*	4
Rhizopus spp.	2				

alimento es casi de 100%. Al administrar con antiácidos se reduce la absorción. Se une en gran porcentaje a proteínas plasmáticas, y por sus propiedades lipófilas se distribuye ampliamente por todos los tejidos, con excepción del líquido cefalorraquídeo; tiene afinidad por aquellos tejidos en donde hay más lípidos. La piel, el órgano reproductor femenino y el pus es en donde se encuentra la mayor concentración de itraconazol. Sólo se detectan pequeñas cantidades en humor acuoso y saliva. Se metaboliza en el hígado, convirtiéndose en numerosos metabolitos, incluyendo el hidroxitraconazol, el cual es activo. La eliminación ocurre por un proceso saturable y depende de la dosis. La eliminación terminal más prolongada es posible con grandes dosis diarias. En el cuadro 19-14 se resumen las características farmacocinéticas del itraconazol.

Indicaciones y dosis

Perros: para micosis sistémicas administrar 5 mg/kg/1-2 veces al día por vía oral.

Gatos: para micosis sistémicas administrar 5 mg/kg/1-2 veces al día por VO. Para dermatosis generalizada, 10 mg/kg/día por vía oral.

Caballos: para el tratamiento de la aspergilosis administrar 3 mg/kg/1-2 veces al día.

La DL_{50} en ratones, ratas y perros es >320, >320 y >200 mg/kg, respectivamente, por vía oral.

Efectos adversos

En gatos se observan efectos GI (anorexia, pérdida de peso y vómito), los cuales se deben a sobredosis; es menos tóxico que el ketoconazol administrando la misma dosis.

En perros, el efecto adverso más significativo es la hepatotoxicosis. El daño hepático se determina al incrementarse la actividad de enzimas. También puede provocar anorexia. Algunos perros desarrollan úlceras en la piel, vasculitis y edema cuando se administra la dosis más alta. En caso de sobredosis grave deberá tomarse en cuenta que no se elimina por diálisis.

En animales de laboratorio, se ha observado que produce fetotoxicosis y teratogenicidad, además de que llega a leche materna, por lo que se recomienda no administrarlo en animales gestantes.

Interacciones

La administración conjunta con rifampicina aumenta su metabolismo hepático. El itraconazol requiere de un medio ácido para maximizar su absorción; los antiácidos y los bloqueadores H_2 (cimetidina, ranitidina, etc.) pueden disminuirla. El itraconazol puede incrementar el tiempo de protrombina en pacientes que están recibiendo warfarina u otro anticoagulante cumarínico. El riesgo de accidentes cardiovasculares se incrementa al administrar itraconazol con astemizol. Puede disminuir el metabolismo de la fenitoína y la ciclosporina, e incrementar la concentración sérica de digoxina.

Fluconazol

El fluconazol es el más reciente de los triazoles; es soluble en agua y tiene diferencias farmacocinéticas respecto a ketoconazol e itraconazol. Su nombre químico es α-(2,4-difluorofenil)-α-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1

Cuadro 19-14. Características farmacocinéticas del itraconazol

Unión a proteínas: <99%	Vida media de eliminación final: 24-42 h
$Cp_{máx}$: 0.2-0.4 µg/ml	<1% de fármaco sin modificación en la orina
Tiempo para lograr la $Cp_{máx}$: 4-5 h	Concentración en líquido cefalorraquídeo: <1%

Fig. 19-11. Fórmula estructural del fluconazol.

H-1,2,4-triazol-1-etanol (fig. 19-11). Tiene peso molecular de 306.2 Da y su fórmula condensada es $C_{13}H_{12}F_2N_6O$.

Farmacodinámica

Es un inhibidor específico de la enzima 14,α-desmetilasa de lanosterol, por lo que evita la conversión del lanosterol en ergosterol en la membrana fungal. Se considera fungistático, y se menciona que además altera la membrana celular de los hongos susceptibles, provocando un aumento de la permeabilidad; de este modo permite la salida de los componentes celulares y daña los precursores de las purinas y pirimidinas.

Espectro

El fluconazol es eficaz contra una gran variedad de hongos patógenos y dermatófitos. En contraste con el itraconazol, el fluconazol muestra ciertas discrepancias entre su baja actividad *in vitro* y su alta actividad *in vivo* contra varios hongos. Estudios realizados *in vivo* han demostrado que el fluconazol tiene actividad fungistática contra *Candida sp., Cryptococcus sp., Histoplasma sp.* y *Blastomyces sp.* Contra *Aspergillus sp.* se han realizado estudios *in vivo* pero los resultados aún son contradictorios. En el cuadro 19-15 se presenta la CMI_{90} del fluconazol contra algunos patógenos.

Farmacocinética

Al administrarse por VO se absorbe rápidamente y casi por completo, sin que se vea afectado por el pH. Se une poco a proteínas plasmáticas. La distribución hacia tejidos es muy buena, incluyendo líquido cefalorraquídeo, ojo y líquido peritoneal. La concentración plasmática es de 50-90%. Se elimina sin cambio en la orina y logra concentraciones altas. En pacientes con insuficiencia renal se prolonga la vida media del fluconazol y se requiere ajustar la dosis. En el cuadro 19-16 se resumen sus características farmacocinéticas.

Indicaciones y dosis

En contraste con ketoconazol e itraconazol, puede administrarse por vía IV. Puede ser utilizado para el tratamiento de micosis sistémicas, incluyendo meningitis criptocócicas, blastomicosis e histoplasmosis y para el tratamiento de infecciones más superficiales como candidiasis y dermatofitosis. Quizá es el derivado azol más útil en el tratamiento de infecciones del sistema nervioso central. Ha tenido gran éxito en la terapéutica oral o sistémica de la candidiasis. Es igualmente eficaz que la anfotericina B en el tratamiento de la meningitis por *Cryptococcus sp.* Es el fármaco de elección en el tratamiento de la cistitis producida por *Candida sp.*

Perros: la dosis recomendada para los padecimientos antes mencionados es de 2.5-5 mg/kg/día/8-12 semanas por VO. Se obtuvo más de 50% de éxito en el tratamiento de la aspergilosis nasal en perros con dosis de 2.5-5 mg/kg por VO, en tomas divididas, durante ocho semanas como mínimo. No se ha determinado su eficacia en la neumonía producida por *Aspergillus sp.*

Cuadro 19-15. CMI_{90} del fluconazol contra algunos patógenos

Hongos filamentosos	CMI_{90} (μg/ml)	Levaduras	CMI_{90} (μg/ml)	Hongos dimórficos*	CMI_{90} (μg/ml)
Aspergillus fumigatus	>64	*Candida albicans*	0.25	*Blastomyces dermatitidis*	32
A. flavus	>64	*C. glabrata*	>64	*Coccidioides immitis*	–
Cladosporidium spp.	32	*C. tropicalis*	4	*Histoplasma capsulatum*	2
Mucor spp.	>64	*Cryptococcus neoformans*	2	*Sporothrix schenckii*	–
Rhizopus spp.	>64				

*Son capaces de modificar su estructura.

Cuadro 19-16. Características farmacocinéticas del fluconazol	
Biodisponibilidad oral: >80%	Tiempo para lograr la $Cp_{máx}$: 2-4 h
Unión a proteínas: 11%	Vida media de eliminación final: 23-31 h
Vd aparente: 0.7-0.8 L/kg	80% de fármaco sin modificación en la orina
$Cp_{máx}$: 10.2 μg/ml	Concentración en líquido cefalorraquídeo: >70%

Gatos: para la criptococosis y micosis del tracto urinario y del SNC se recomienda una dosis de 2.5-10 mg/kg cada 12 h por vía oral.

Aves: como tratamiento alterno para la aspergilosis se recomienda una dosis de 5-10 mg/kg/día/6 semanas por VO con anfotericina B o después de ésta.

Efectos adversos

No debe administrarse en pacientes con insuficiencia hepática o renal. No se ha establecido su seguridad durante la gestación. Hay poca información de los efectos del fluconazol en los animales, pero al parecer es seguro en perros. Se ha observado que en ratas y ratones que recibieron sobredosis provoca depresión respiratoria, salivación, lagrimeo, incontinencia urinaria y cianosis.

Interacciones

En animales de laboratorio, la administración de fluconazol con anfotericina B tiene efecto aditivo contra *Candida sp.*, ningún efecto contra *Cryptococcus sp.* y efecto posiblemente antagónico contra *Aspergillus sp.* El fluconazol puede incrementar el tiempo de protrombina en pacientes que recibieron warfarina u otro anticoagulante cumarínico. La rifampicina incrementa el metabolismo del fluconazol. Éste eleva la concentración sérica de agentes antidiabetogénicos, lo cual ocasiona intensa hipoglucemia. Puede disminuir el metabolismo de fenitoína o ciclosporina. El riesgo de sufrir problemas cardiovasculares aumenta cuando se administra fluconazol con astemizol, y en caso de ser necesario se recomienda administrar otro antihistamínico.

Tiabendazol

Otro compuesto utilizado es el *tiabendazol*, que posee espectro similar al de otros imidazoles pero con menor actividad. Tiene actividad como antimicótico y antihelmíntico. En la figura 19-12 se presenta su fórmula estructural. El tiabendazol es un fármaco del cual se tiene más información como antiparasitario, por lo que su farmacodinámica, farmacocinética, efectos adversos, interacciones y tiempo de retiro se exponen en el capítulo sobre nematocidas.

Indicaciones y dosis

Perros: se ha llegado a utilizar disuelto en alcohol como vehículo en el tratamiento tópico de dermatomicosis, y también por VO como tratamiento conjunto de la aspergilosis nasal a razón de 20 mg/kg/día/3-6 semanas.

Para el tratamiento de la aspergilosis se administra una dosis de 20 mg/kg/día/6-8 semanas en una o dos tomas por VO, solo o en combinación con ketoconazol. Si se observa anorexia o náuseas, puede interrumpirse el tratamiento y volver a administrarlo gradualmente. Se recomienda también administrarlo con alimento.

Para penicilinosis se administran 20 mg/kg/día/4-6 semanas por vía oral.

Bovinos: en vacas por VO en la terapéutica de mastitis micóticas. En crema con una concentración de 200-500 mg/g, se utiliza contra *Blastomyces sp.*, *Trichophyton sp.*, *Fusarium sp.* y *Monillia sp.*, aunque no todos los géneros son sensibles.

La DL_{50} en ratones, ratas y conejos es de 3.6, 3.1 y >3.8 g/kg, respectivamente, por vía oral.

Otros triazoles

Existen otros triazoles potentes bajo estudio, entre ellos saperconazol y cilofungina, los cuales al administrarse por vía IV muestran un espectro limitado contra *C. albicans* y *C. tropicalis.* La nikomicina Z es muy activa contra *B. dermatitidis* y *C. immitis.*

H N S N N

Fig. 19-12. Fórmula estructural del tiabendazol.

Candicidina

Es prácticamente insoluble en agua, alcoholes, cetonas, ésteres, éter y otros solventes lipofílicos. Es soluble en dimetilsulfóxido. Su fórmula condensada es $C_{59}H_{84}N_2O_{18}$. En la figura 19-13 se presenta su fórmula estructural.

La candicidina es útil en casos de moniliasis y es de las mejores opciones contra *C. albicans.* Se usa al 0.06-0.1%, y rara vez causa irritación cutánea. La DL_{50} en ratón es de 14 mg/kg por vía intraperitoneal.

Equinocandinas

Las equinocandinas poseen un anillo de seis aminoácidos unidos a una cadena lateral lipófila. Los principales fármacos de este grupo son caspofungina, eficaz contra candidiasis y aspergilosis; micofungina, también efectiva contra candidiasis y actualmente en evaluación clínica contra aspergilosis; amoralfina; terbinafina, la cual se desarrolló a partir de la naftifina, una alanina con potente actividad antifúngica y que inhibe la síntesis del ergosterol al interferir en la actividad de la enzima epoxidasa de escualeno. Inhiben la síntesis del 1,3β-glucano, polímero de la glucosa necesario para mantener la estructura de la pared celular. El resultado final es la lisis del hongo.

Nicomicinas

Las nicomicinas son inhibidores competitivos de la síntesis de la quitina. Aún están en evaluación clínica.

Lufenurón

El lufenurón es otro fármaco que inhibe la síntesis de la quitina al interferir en la síntesis de la pared celular fungal. Se absorbe casi completamente en el tubo digestivo, en el que se distribuye y permanece hasta por 30 días. El único efecto adverso que se ha descrito a las dosis recomendadas es anorexia. Se utiliza a razón de 50-100 mg/kg en gatos y de 50-70 mg/kg en perros.

Otros antimicóticos

Además de los compuestos ya mencionados, se emplean en algunas pomadas ácidos grasos como undecilénico (undecilinato de zinc), caprílico, propiónico y benzoico. En muchos preparados se usa la combinación con ácido salicílico al 3 y 5% para efectos queratolíticos. Este efecto sólo se manifiesta en presencia de agua. No deben aplicarse grandes cantidades, pues existe el peligro de intoxicación por absorción del compuesto (salicilosis).

Fig. 19-13. Fórmula estructural de la candicidina.

Cuadro 19-17. Espectro de algunos antimicóticos de uso tópico

Fármaco	Espectro
Anfotericina B	Amplio, algunas especies de *Aspergillus* resistentes
Clotrimazol	Amplio, especialmente *Aspergillus*
Cuprimixina	Amplio, *Trichophyton, Microsporum* y bacterias grampositivas y gramnegativas
Haloprogín	Dermatófitos, *Trichophyton, Microsporum canis, Candida* a veces
Ketoconazol	Amplio
Miconazol	Amplio, menos activo que ketoconazol contra levaduras
Enilconazol	Amplio, especialmente en aspergilosis nasal en perros
Natamicina	Amplio
Nistatina	Amplio, algunas especies de *Candida* excepto *C. albicans* resistente
Tolnaftato	Dermatófitos

Algunos antisépticos también son fungicidas, como el fenol al 2%, el yodo y sus preparados, los compuestos mercuriales, la violeta de genciana, etc. Parece ser que el yoduro de sodio es el tratamiento de elección en casos de esporotricosis; la dosis recomendada es de 20 mg/kg en gatos y 40 mg/kg en perros, una o dos veces al día durante una a cuatro semanas. La terapéutica debe prolongarse por varias semanas después de la mejoría aparente. El tratamiento debe discontinuarse si aparecen signos de intoxicación por yodo. También se ha llegado a utilizar en perros como tratamiento conjunto en casos de aspergilosis nasal, y en vacas para el tratamiento de las dermatomicosis a razón de 1 g/15 kg en una solución al 10% por vía intravenosa.

La información completa de cada compuesto puede encontrarse en el capítulo correspondiente a antisépticos y desinfectantes. En el cuadro 19-17 se indica el espectro de algunos antimicóticos de uso tópico.

Parte IV

Promotores del crecimiento y vitaminas

20 Promotores del crecimiento

Este capítulo comprende:

- **Introducción**
  - Farmacodinámica
  - Indicaciones y dosis
- **Reglamentación del uso de ergotrópicos**
- **Clasificación general**
- **Principales promotores del crecimiento**
  - Antimicrobianos
  - Isoácidos
  - Aminoácidos
  - Derivados benzodiazepínicos y triazolobenzodiazepínicos
  - Microorganismos ruminales
  - Enzimas
  - Ácidos orgánicos
  - Esteroides naturales
  - Esteroides sintéticos
  - Agonistas adrenérgicos beta
  - Somatotropina bovina (STB)
  - Probióticos

Introducción

Como consecuencia del aumento en la población humana, continuamente debe incrementarse la producción de alimentos proteínicos de origen animal. Lo anterior se convierte en un reto para que todos los profesionales que se desempeñan dentro del campo de la producción animal busquen técnicas que permitan producir mayor cantidad de carne, leche y huevo por unidad de superficie y alimento utilizados. En los animales, el ritmo de crecimiento y la eficacia para convertir el alimento pueden modificarse mediante la administración de aditivos alimentarios llamados promotores del crecimiento y de la producción. Para su uso correcto es necesario entender algunos conceptos que se exponen enseguida.

Un aditivo alimentario se define como todo aquel compuesto que se añade al alimento para modificar alguna característica de éste y que no necesariamente aporta nutrimentos. Entre los aditivos se encuentran aquellos que promueven el crecimiento y la producción de huevo, que mejoran la eficiencia de la utilización del alimento, y en general los que mejoran el estado de salud del animal. A través del tiempo, han aparecido y se han suministrado gran variedad de aditivos alimentarios, muchos de los cuales han desaparecido por resultar incosteables para el productor, porque dejan residuos tisulares o por ser tóxicos.

Se considera como promotor del crecimiento a cualquier elemento que al ser incorporado en pequeñas cantidades en la dieta (sin variar considerablemente su composición) logran acelerar el crecimiento del animal, lo que se refleja en un aumento de su peso y talla, con lo cual éste requiere menos tiempo y comida para alcanzar el peso necesario para el sacrificio. Esta práctica también produce ciertos efectos secundarios benéficos, en particular la prevención de diversas enfermedades en los animales.

El término ergotrópico o promotor del crecimiento puede usarse indistintamente. En la actualidad, los ergotrópicos pueden ser antimicrobianos, agentes ansiolíticos, hormonas, enzimas, ácidos grasos y toda aquella sustancia capaz de aumentar la velocidad de crecimiento, mejorar la conversión alimenticia disminuyendo el consumo de alimento, disminuir la morbilidad y mortalidad de un hato, o incluso producir todos estos efectos cuando se agrega en pequeñas cantidades en el alimento. Además, en este grupo se incluye a probióticos, enzimas y levaduras.

Farmacodinámica

Conforme a su mecanismo de acción, los promotores actúan aumentando la cantidad y calidad de los nutrimentos disponibles para los tejidos, promoviendo la eficacia con que los nutrimentos se incorporan al proceso de crecimiento y producción del animal, o de ambas maneras.

Indicaciones y dosis

Se ha postulado que existen factores determinantes que influyen en la respuesta de los animales a los promotores de crecimiento, entre los cuales se encuentran:

- Edad y procedencia de los animales (calidad genética): se ha observado que los animales jóvenes desarrollan mejores incrementos de peso cuando se les adiciona algún promotor en la ración alimenticia. Se espera una mejor respuesta en animales especializados en alguna función zootécnica y a los que se les suplementa con algún aditivo en la dieta.
- Estrés: en ocasiones, los animales que se encuentran bajo condiciones de estrés no se desarrollan adecuadamente debido a que son susceptibles a sufrir enfermedades; al adicionar algún promotor del crecimiento se previenen algunos padecimientos que pudieran mermar la condición del animal.
- Calidad de los alimentos suministrados: debido a que se optimiza el aprovechamiento de los nutrimentos de la dieta, en ocasiones no es necesario agregar aditivos vitamínicos o minerales.
- Tiempo de uso: existen posiciones encontradas al respecto. Por un lado se menciona que la administración continua y crónica de promotores del crecimiento puede generar una respuesta contraria a lo esperado y detener el crecimiento. Otros investigadores mencionan que el uso continuo de estos agentes es benéfico si se administran las dosis adecuadas, por ejemplo en el caso de bacitracina.

Las condiciones que debe cumplir un ergotrópico para utilizarse en la industria animal son:

- Uso específico para la alimentación animal: esto evitará el empleo de antibióticos que también son utilizados en medicina humana y que pueden perder su eficacia terapéutica debido al posible desarrollo de resistencia ocasionada por el uso continuo a niveles subterapéuticos.
- Poder anabólico a dosis nutricias: sin importar la falta de efectos terapéuticos a esas dosis.
- Baja toxicidad: este requisito es de gran importancia si se toma en cuenta que estas sustancias se administran durante periodos largos, e incluso hasta el fin del ciclo de engorda.
- Ausencia de efectos teratógenos, carcinógenos, embriotóxicos, antigénicos, alergénicos ni cualquier otro que ponga en peligro la salud del ser humano o de los animales.

- Protección de la flora normal y combate de los microorganismos patógenos por su poder antimicrobiano.
- Eliminación rápida sin acumulación en tejidos, con lo cual se garantiza que los consumidores no ingieran residuos.
- Nulo o muy bajo impacto ambiental: el producto debe descomponerse rápidamente para evitar contaminaciones ambientales.
- Ausencia de generación de metabolitos dañinos: de preferencia la sustancia no debe sufrir transformaciones metabólicas.
- No poseer resistencia cruzada con otras sustancias de actividad antibacteriana utilizadas comúnmente como agentes terapéuticos.
- Estabilidad durante largo tiempo, con lo que se garantiza que aun en alimentos almacenados durante largo tiempo o en condiciones poco favorables, se conserve su eficacia sin perder actividad durante el procesamiento de los alimentos.
- Compatibilidad con elementos normales de las raciones alimenticias.

Reglamentación del uso de ergotrópicos

En 1979, la FDA de Estados Unidos anunció una propuesta para retirar del mercado varios fármacos aprobados para uso animal. Dichos fármacos contenían estradiol, progesterona y testosterona o sus derivados. Esta medida se adoptó debido a que no se comprobó que los productos fueran inocuos de conformidad con la Ley de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos. Sin embargo, en 1981 se anuló buena parte de las leyes aprobadas en 1979. El Comité de Codificación de Residuos de Medicamentos para Uso Veterinario en Alimentos aprobó recientemente otros ergotrópicos, entre los que se encuentran varias hormonas del crecimiento como la trembolona, para empleo en animales de abasto, además de algunos nitrofuranos, nitroimidazoles, benzimidazoles, etc. En términos generales, dicho comité hace las recomendaciones acerca de los alimentos y fármacos, en especial sobre su seguridad y eficacia, y los gobiernos pueden elegir y adoptar las propuestas para el uso de esos productos en sus respectivos países.

Asimismo, existe un programa nacional de residuos que lleva a cabo la FDA y que incluye un programa de evaluación razonable de residuos, plaguicidas, medicamentos y otros contaminantes químicos de la carne. Las estrategias para la prevención tienen como finalidad crear conciencia y estimular a los productores para que adopten medidas en la calidad y control de su producción, con objeto de evitar la presencia de residuos en los alimentos. Al parecer, este tipo de medidas han generado buenos resultados, ya que la incidencia de residuos de fármacos en productos alimenticios ha disminuido en grado considerable.

Clasificación general

Las sustancias que se usan como ergotrópicos corresponden a una de las siguientes categorías generales:

1. Antimicrobianos
2. Isoácidos
3. Aminoácidos
4. Derivados benzodiazepínicos y triazolbenzodiazepínicos
5. Microorganismos ruminales
6. Enzimas
7. Ácidos orgánicos
8. Esteroides naturales
9. Esteroides sintéticos
10. Agonistas adrenérgicos beta
11. Somatotropina bovina
12. Probióticos

Principales promotores del crecimiento

Antimicrobianos

Los primeros antimicrobianos que se utilizaron como promotores del crecimiento fueron los productos de la fermentación de algunos hongos, que después de su extracción contenían pequeñas cantidades de antibiótico. Posteriormente se les agregó vitamina B_{12}, con el fin de complementar su efecto nutricional. La observación de que algunos productos de la fermentación de estiércol, jugo ruminal y agua de pescado prensado tenían un efecto promotor del crecimiento de las aves fue la causa de que se creyera que en estas sustancias existían los llamados "factores no identificados de crecimiento"; además, como los efectos eran mayores cuando sólo se contaba con dietas a base de proteína vegetal, se pensó que existía un "factor de proteína animal" (FPA). Pronto se encontró que también el factor de proteína animal servía para combatir la anemia; en ese mismo año (1948) se aisló la vitamina B_{12}, pero muchos ensayos de alimentación con productos de fermentación indicaban que debía existir algo además de dicha vitamina, como se demostró en 1950 en cerdos usando productos de la fermentación de *Streptomyces aureofaciens*. Ese factor fue identificado después como la aureomicina. Schuench, en 1983, observó la influencia que ejercía la flora bacteriana intestinal sobre la síntesis de grasas a partir de carbohidratos. En estas observaciones, ese investigador utilizó ratas

a las que aplicó dosis de penicilina con estreptomicina y tetraciclina por VO, esperando con ello esterilizar las vías GI; sin embargo, a pesar de que en un principio las cifras bacterianas se redujeron en grado notable, su sorpresa fue grande al notar que unos dos días después, y a pesar de continuar administrando antibióticos, la cuantificación bacteriana aumentaba hasta llegar incluso a cifras más altas que al comienzo del experimento. Además, notó que la composición de la flora cambiaba y así se demostró el efecto selectivo que ejercen los antibióticos sobre ésta.

En el decenio de 1950 los ensayos sobre el tema (con diferentes especies animales de distintas edades, con diferentes antibióticos y distintas dosificaciones) aumentaron de modo exponencial y se encontró un sinnúmero de resultados, que en ese entonces, y por las deficiencias en el conocimiento acerca del mecanismo de acción, no podían interpretarse de manera satisfactoria. En ese decenio se informó en Estados Unidos sobre los efectos de la promoción del crecimiento en animales, y en 1960 se elevaron protestas y críticas en contra del uso de los antibióticos, principalmente por higienistas, veterinarios y consumidores. En 1965, el comité Neteherthorpe hizo público que la administración de antibióticos a los animales favorece la resistencia microbiana, y aparecieron informes que evidenciaban el incremento de la resistencia a los antibióticos en microorganismos como *Salmonella sp.* y la presentación de formas transferibles de resistencia. En 1968 se creó en Inglaterra un comité para la reglamentación del uso de los promotores del crecimiento; un año después, este comité indicó que era necesario clasificar los antibióticos en dos categorías: alimenticios y terapéuticos.

El primero de julio de 1976, tetraciclina, clortetraciclina, oxitetraciclina, lincomicina, penicilina, estreptomicina y tilosina fueron retiradas de las listas de aditivos autorizados en Francia y en el Mercado Común Europeo. En la actualidad, han aparecido otros antibióticos que tienen aplicación en la terapéutica médica veterinaria como virginiamicina, nosiheptida, avoparcina, bambermicina y bacitracina-zinc, por mencionar algunos. Finalmente, en 1977, el Mercado Común Europeo publicó una lista de los antibióticos cuyo empleo en la alimentación animal se autorizaba en concentraciones que varían según la especie y el objetivo por el cual se utilizan.

Mediante un reglamento aprobado el 17 de diciembre de 1998, el Consejo Europeo prohibió la utilización de cuatro antibióticos: virginiamicina, bacitracina-zinc, espiramicina y fosfato de tilosina, como aditivos en la alimentación animal. Dicho reglamento estuvo precedido por medidas de salvaguarda establecidas por diferentes estados miembros, en particular Dinamarca, y por una solicitud de adaptación de la legislación comunitaria presentada por Suecia. Los mencionados antibióticos se han utilizado durante muchos años como factores de crecimiento, añadiéndolos en muy pequeñas dosis a la alimentación de ciertos animales.

Desde la década de 1970, numerosos científicos han afirmado que dicha práctica entraña el riesgo de que los animales desarrollen resistencia a estos antibióticos y de que tal resistencia se transfiera al ser humano, principalmente a través de la cadena alimentaria, lo que tendría como consecuencia que esos antibióticos (así como algunos otros emparentados con ellos) no podrían ya emplearse eficazmente en medicina para el tratamiento de ciertas enfermedades graves. En 1998, varios organismos internacionales, comunitarios y nacionales especializados, como la Organización Mundial de la Salud (OMS), recomendaron que se pusiera fin a esta práctica, de inmediato o progresivamente. En el año 2000, el Consejo de la Unión Europea anunció la prohibición del uso de todos los antibióticos promotores del crecimiento a partir de enero de 2006. Con esta medida se pretende evitar que la resistencia microbiana a los antibióticos se convierta en un problema más grave y, a la vez, prolongar la vida y utilidad de los antimicrobianos actualmente disponibles. Debido a esto, los especialistas en producción animal deben pensar en alternativas como los probióticos y los ácidos orgánicos entre otros. La tendencia actual en el uso de promotores del crecimiento es emplear antimicrobianos de uso exclusivo para medicina veterinaria, con el objeto de reducir la generación de enfermedades bacterianas multirresistentes en el ser humano y los animales, efecto que de cualquier manera se ha postulado que no es grave con los fármacos que se utilizan comercialmente. Sin embargo, poco se ha concluido con respecto al problema de la repercusión de los ergotrópicos en la salud del ser humano, sobre todo a largo plazo.

Farmacodinámica

Aunque las investigaciones realizadas en torno al tema no son del todo concluyentes, se acepta en general que los antibióticos son sustancias cuyos efectos sobre la microflora del tubo GI desencadenan mecanismos de acción que contribuyen a un mejor aprovechamiento de las proteínas que constituyen la dieta. Esta hipótesis ha cobrado cada vez más importancia y se basa en la "hormoligosis", que plantea que pequeñas dosis tienen efectos estimulantes y grandes dosis inhiben el crecimiento o son tóxicas. Así, la acción de los aditivos sobre la microflora GI tiene como consecuencia que los microorganismos causales de infecciones leves sean suprimidos, ya que se sabe que la actividad bioquímica de las bacterias tiene por resultado la producción de sustancias tóxicas como el NH_3 a partir de urea y ácidos biliares. Estas sustancias deprimen el crecimiento de los animales, ya que para su neutralización, el organismo gasta energía procedente de la dieta, con lo que disminuye la eficacia alimenticia.

Para los antimicrobianos se plantea una serie de efectos positivos que incluyen:

Cambios en la población bacteriana: este efecto ocurre principalmente en el duodeno, con lo que se optimiza el aprovechamiento de ciertos nutrimentos. Ataca de manera selectiva a bacterias intestinales consumidoras de materias nutritivas activas. Se sabe que los antibióticos inducen cambios en la microflora intestinal, suficientes para alterar su equilibrio, lo cual beneficiaría los efectos de promoción del crecimiento al ser reducidos los agentes microbianos patógenos y productores de toxinas que deprimen el crecimiento. Se ha observado que se incrementa el número de aerobios y se reduce el de los anaerobios. Al parecer, los primeros favorecen el crecimiento, lo cual es particularmente cierto en el caso de los lactobacilos, salvo en los conejos y en los patos, en los cuales se ha observado en muchos experimentos que la flora intestinal estaba dominada por lactobacilos. En cambio, en pollos infectados por *E. coli* y *Clostridium perfringens*, se demostró que la segunda era la bacteria causal de la depresión del crecimiento. Ello permite considerar a los anaerobios, como *Clostridium welchii*, factores depresivos.

Estimulación de la fagocitosis: se menciona que las bacterias presentes en los animales que reciben ergotrópicos son más sensibles a los antibióticos, dado que su estructura e integridad se ven afectadas. Algunos antibióticos dificultan la biosíntesis de la mureína de la membrana celular bacteriana. En un experimento realizado en vacas a las que se administró clortetraciclina, se observó que las bacterias aisladas de las heces fueron más sensibles a la fagocitosis que las bacterias aisladas de las muestras testigo.

Efecto en la función glandular: algunos investigadores han observado que la penicilina y la clortetraciclina producen un incremento en el peso de la glándula tiroides y disminuyen la fijación del yodo sin producir alteraciones histológicas. La acción de los antibióticos sobre esta glándula podría ser indirecta, a través de la flora intestinal. Con respecto a la acción de los antibióticos sobre las glándulas suprarrenales y las gónadas, los resultados obtenidos son demasiado contradictorios para ser mencionados; en cambio, en el caso de la hipófisis (en particular sobre la adenohipófisis) existen informes que sugieren que los antibióticos causan hiperfuncionamiento, lo que promueve en parte el crecimiento.

Cambios en la morfología de los órganos digestivos: como factor clave en la promoción del crecimiento se postulan los cambios en la morfología de los órganos del aparato digestivo. Se ha observado que el grosor de las vellosidades intestinales se reduce, lo que facilita la absorción de nutrimentos. También disminuyen el diámetro duodenal y el peso del ciego y del recto. Es probable que la acción de los antibióticos esté dirigida a disminuir la inflamación producida por las bacterias sobre las células de la mucosa y los tejidos conectivo y reticuloendotelial. A consecuencia de esto, se incrementa la permeabilidad de la barrera intestinal, lo que facilita el transporte de los nutrimentos y es una clara indicación de que los antibióticos actúan de manera indirecta sobre las estructuras morfológicas del aparato digestivo. Se han establecido diferencias morfológicas significativas entre animales libres de microorganismos y animales "convencionales" (con microorganismos) a los que se proporcionan suplementos con antibióticos y que se encuentran en ambientes similares. Lo anterior ha permitido demostrar que existen factores que afectan el crecimiento en los animales jóvenes, así como su respuesta a los antibióticos.

En especies convencionales se ha observado que morfológicamente el intestino delgado y las estructuras linfoides asociadas a éste tienen mayor contenido de agua, la lámina propia es más gruesa, existen más elementos reticuloendoteliales, tienen 33% más de células mucosas, éstas se regeneran 30 a 40% más rápido, y el grosor del intestino es menor. En cambio, en los animales libres de microorganismos hay mayor cantidad de DNA, los elementos linfoides están menos desarrollados y la cantidad de IgA es mucho menor, los índices mitóticos son menores en el duodeno y en el íleon, y además los monosacáridos y aminoácidos se absorben mejor. Finalmente, en la luz GI de los animales convencionales se lleva a cabo la hidrólisis de los ácidos biliares y de la urea, mas no en los animales libres de microorganismos, y los productos de la hidrólisis son reducidos o eliminados gracias a la administración de antibióticos.

Aún no se ha confirmado de manera satisfactoria la existencia de una relación directa entre el efecto de los antibióticos sobre el crecimiento y los cambios en la estructura del aparato digestivo. El primer informe data de 1952, donde se menciona que el peso del intestino delgado de los pollos que recibían penicilina se reducía de manera significativa, lo cual también se observó en el conejo y en otras especies animales.

Las principales alteraciones morfológicas se pueden apreciar en la túnica propia intestinal, cuyo espesor es menor, y en el duodeno, cuyo diámetro es más reducido. En el conejo, se ha observado que el peso del ciego disminuye; aunque se producen también modificaciones ligeras en el recto.

Actividad enzimática: hay un aumento de la biodisponibilidad de nutrimentos, lo que se logra al disminuir la velocidad de su paso por las vías GI, para que las enzimas y jugos digestivos tengan más tiempo de actuar sobre ellos. Al parecer los antibióticos intervienen directamente sobre la actividad enzimática de los tejidos renales y hepáticos; en particular, actúan sobre la deshidrogenasa de xantina y la oxidasa de xantina, incrementan la utilización del N y disminuyen el consumo de O_2 por el hígado. Igualmente se ha observado que

ciertos tejidos con actividad enzimática son modificados por los antibióticos.

Inhibición del metabolismo bacteriano de los carbohidratos y las sustancias nitrogenadas: interfieren en la síntesis bacteriana. Los antibióticos tienen un efecto moderador sobre el metabolismo (catabolismo) de los carbohidratos por las bacterias, permitiendo así el ahorro de la energía proveniente de éstos y su mejor aprovechamiento. Esta acción dependerá básicamente del tipo de carbohidratos incluidos en la dieta y del antibiótico empleado. Por ejemplo, las dietas que contienen sacarosa se aprovechan mejor que las dietas que contienen almidones. Inhiben la desaminación y la descarboxilación de las sustancias nitrogenadas. Es necesario considerar que la flora intestinal genera la destrucción de cistina, metionina y arginina (entre otras); así mismo se ha demostrado la destrucción de las dos primeras y su inhibición por la clortetraciclina. Se sabe también que las bacterias pueden atacar los grupos carboxilo y amino y que el producto final es la generación de NH_3. Esta acción de las bacterias sobre las sustancias nitrogenadas en la luz intestinal se considera la principal fuente de NH_3 en el organismo (además de la producción de éste por los tejidos corporales), lo cual contribuye poderosamente a la concentración sanguínea de este producto en el sistema porta. Los antibióticos, por tanto, no sólo bloquean la desaminación y la descarboxilación bacteriana (esta última se realiza en menor grado), sino también la formación de NH_3, el cual se considera un factor tóxico asociado con problemas respiratorios y depresivos del crecimiento. Éste es con seguridad el efecto más importante de los antibióticos sobre el metabolismo bacteriano y el principal mecanismo generador de la promoción del crecimiento. Por último, los antibióticos inhiben la degradación de la colina y de la tiamina por la flora intestinal.

Metabolismo energético del animal: la adición de antibióticos en el alimento influye en el consumo de energía; se reduce el consumo de alimentos energéticos y se utilizan mejor las calorías. Esto permite un menor consumo de oxígeno y una menor producción de calor y, por ende, un ahorro de energía. Los pocos datos que existen sobre este tema consignan que la clortetraciclina en los conejos incrementa las reservas de glucógeno muscular y hepático.

Metabolismo proteínico y equilibrio nitrogenado en el animal: por lo general, la inclusión de antibióticos en las dietas permite reducir el contenido en proteínas en ellas, y se considera que incrementa la conversión de dichas sustancias. Aunque los resultados han sido contradictorios en este aspecto, un buen número de informes han establecido que con altos valores de proteína los antibióticos no producen efecto alguno. Ahora bien, para obtener resultados positivos en la mayoría de las especies animales, no sólo se debe establecer la cantidad del antibiótico requerido para un mejor uso de él, sino también la tasa proteínica requerida. En efecto, por debajo de ciertos valores de proteínas tampoco se obtienen resultados satisfactorios. Tal vez el efecto ahorrador sea ejercido directamente sobre ciertos aminoácidos que son indispensables para el crecimiento. Al respecto, en el intestino se incrementa la absorción de metionina y lisina. Los informes que avalan el efecto de los antibióticos sobre el metabolismo proteínico mencionan que disminuye la excreción de nitrógeno endógeno y su retención en el esqueleto. También se sabe que existe una relación entre la velocidad de síntesis proteínica y el contenido de ácido nucleico en los tejidos.

Metabolismo de las grasas en el animal: se ha observado que las dietas ricas en grasas se toleran y se absorben mejor en presencia de antibióticos, y que los ácidos grasos se concentran más en el hígado. Los lípidos y los ácidos biliares son destruidos por acción de la flora intestinal. Se ha sugerido que ello sería el resultado de la acción de las bacterias.

Aprovechamiento de minerales por el animal: al parecer, la acción de los antibióticos sobre el metabolismo de los minerales se ejerce indirectamente en presencia de la vitamina D o mediante la actividad de la glándula paratiroides, lo cual favorece una mejor osificación y disposición del Ca^{2+}. Se ha observado que incrementa el contenido de cenizas en los huesos y la concentración de Ca^{2+} en el cascarón y en la sangre. En muchos experimentos, se ha observado que la penicilina incrementa el contenido de cenizas en los huesos, la retención de Ca^{2+} en presencia de vitamina D y la concentración de este elemento en el cascarón de los huevos de gallina; de igual manera, las tetraciclinas y la bacitracina aumentan el valor sanguíneo de Ca^{2+}. Con la neomicina se produce una mejor absorción intestinal del Ca^{2+} y Mg^{2+}, el cual se excreta posteriormente por la orina.

Efecto de los antibióticos sobre las vitaminas: el efecto de los antibióticos sobre las vitaminas liposolubles es particularmente ahorrativo en lo que concierne a la vitamina A; p. ej., el agotamiento de las reservas hepáticas de esta vitamina es más lento que en condiciones normales. Esto se ha cuantificado tomando en cuenta el tiempo que tardan en reaparecer las células queratinizadas. Los requerimientos de vitamina A están relacionados con la energía requerida, la cual en animales que reciben suplemento antibiótico también se ahorra. En cambio, los requerimientos de vitamina D son más altos; esto tal vez se deba a que el metabolismo de Ca^{2+} y P es también alto. Con respecto a las vitaminas hidrosolubles, aunque algunas investigaciones hablan a favor de una intervención directa de los antibióticos sobre su metabolismo, casi siempre se acepta el efecto ahorrador

y el incremento de la síntesis vitamínica, lo cual se atribuye a la selección de flora intestinal útil.

Efectos de los antibióticos sobre la nutrición en los bovinos

El mecanismo de acción de los antibióticos como promotores del crecimiento en los rumiantes no ha sido aún esclarecido del todo, pero, mediante su empleo se obtienen mejores índices de crecimiento y que aumenta la eficacia alimenticia. Ciertamente, algunas propiedades metabólicas de la flora digestiva se alteran, como la formación de metanol, ácidos volátiles y amoniaco, con lo cual la destrucción de las proteínas disminuye. En resumen, los efectos son:

1. Aumento del crecimiento
2. Mejor conversión alimenticia y de los parámetros productivos
3. Menor incidencia de enfermedades

Dichos factores no son medibles la mayoría de las veces, y por tanto los resultados de los ensayos tendrán siempre variaciones en el mecanismo de acción. Hoy existen teorías mejor cimentadas al respecto. Además, se conocen bases y principios que han permitido legislar en ciertos países sobre el uso de los llamados agentes promotores del crecimiento o sustancias ergotrópicas.

Efectos adversos de los antibióticos promotores del crecimiento

El informe de la "Task Force" de la FDA, en 1972, establece más claramente los riesgos potenciales del uso de los antibióticos en la alimentación animal. En él se concluía que "los antibióticos favorecen la selección y el desarrollo singular y múltiple de resistencia (aparición del factor R)", especialmente cuando se dosifican en pequeñas cantidades (subterapéuticas) en el alimento, y que bacterias patógenas y no patógenas pueden servir como reservorio de resistencia a los antibióticos; la estacionalidad de la resistencia (factor R) de bacterias patógenas y no patógenas en los animales se ha incrementado y es atribuible al uso de los antibióticos. En la carne y en los productos cárnicos se han encontrado microorganismos resistentes a los agentes antibacterianos. Por último, se concluía que hay un incremento prevaleciente de la resistencia bacteriana a los antibióticos en el ser humano. Sin embargo, no todos los antibióticos tienen la misma capacidad como selectores del factor. Muchos de los estudios realizados hasta el presente apuntan en forma categórica hacia los antibióticos empleados en la terapéutica humana y veterinaria como potentes selectores; como ejemplo se tiene a las tetraciclinas y sulfonamidas, y las premezclas con opciones terapéuticas como cloranfenicol (ahora ya prohibido), tianfenicol y florfenicol, todos ellos utilizados de forma irracional. En cambio, no existen evidencias hasta el presente de que bacitracina, flavomicina y virginiamicina puedan ser considerados fármacos peligrosos. Las bacterias que han presentado resistencia y que han tenido difusión son *Salmonella sp.* y *E. coli*, sobre todo en los asentamientos rurales y en los trabajadores de los rastros y sus familiares. Por otra parte, se ha observado que la carne preparada para consumo contiene gran número de bacterias entéricas, que casi siempre tienen el factor R.

Tiempo de retiro

Una de las principales preocupaciones a raíz del uso de antimicrobianos en animales de producción para consumo humano es la presencia de residuos ilegales en la carne (principalmente en hígado o riñones). En este sentido se mencionan dos efectos desfavorables que pueden presentarse:

Reacciones de hipersensibilidad: se sabe que en un número limitado de personas con hipersensibilidad a las penicilinas se produce un profundo efecto inmunitario, como consecuencia de la exposición a cantidades sumamente pequeñas de penicilina en la leche, pero en este caso el uso terapéutico de la penicilina en animales quizá constituye un mayor riesgo que su utilización como aditivo alimenticio.

Depresión en la flora benéfica humana: la posibilidad de que un fármaco llegue al consumidor depende de varios factores, entre los que se mencionan los siguientes:

1. Tipo de fármaco implicado y su farmacocinética
2. Tiempo de retiro
3. Tejido por consumir
4. Grado de cocción de la carne, etcétera

Al parecer, el principal problema con el uso de promotores es que no se respetan los tiempos de retiro, con lo que es muy probable que no se hayan eliminado en su totalidad de los subproductos de origen animal. Cabe mencionar que se han realizado investigaciones en las que se demuestra que el tiempo de retiro establecido puede ser insuficiente. Por ejemplo, en Estados Unidos se llevó a cabo un estudio para evaluar la persistencia de residuos antibióticos en la leche después del periodo de retiro recomendado, para lo que se tomaron 122 muestras de 58 vacas lactantes que habían recibido sólo una dosificación de penicilina; las muestras se tomaron 72 h después del tratamiento y se continuó el muestreo cada 24 h hasta que el resultado de los residuos del antibiótico fue negativo. El análisis estadístico encontró que 21% de las muestras eran positivas en cuanto a la presencia de residuos, aun después del periodo de suspensión o retiro recomendado.

Por lo anterior, la Food Animal Administration (FAA) ha iniciado nuevos y ambiciosos programas para el control de residuos de fármacos en animales de abasto, a través del Centro para Medicina Veterinaria, el cual recientemente delineó gran cantidad de programas con la finalidad de detectar las repetidas violaciones cometidas por algunos productores y también para reducir la cantidad de residuos ilegales.

Clasificación de antimicrobianos utilizados como promotores del crecimiento

Los antimicrobianos que se usan como ergotrópicos se clasifican en las siguientes categorías:

Péptidos: avoparcina, bacitracina, virginiamicina, colimicina o polimixina E

Aminoglucósidos: bambermicina

Macrólidos: espiramicina, tilosina

Poliésteres-ionóforos: lasalacida, monensina, salinomicina

Nitrofuranos: nitrovina, nitrofurazona, furazolidona

Quinoxalínicos: carbadox, olaquindox

Otros: nosiheptida o multiomicina, avilamicina

Péptidos. Los antibióticos péptidos son compuestos que contienen aminoácidos unidos covalentemente a otros grupos químicos. Avoparcina, virginiamicina y bacitracina son los principales miembros de este grupo. Por lo general se administran en dosis muy bajas en el alimento y producen residuos tisulares tan bajos, que en ocasiones es casi imposible detectarlos. En la mayoría de los casos se desconocen las vías metabólicas por las cuales se activan o inactivan.

Avoparcina. Ésta se elabora a partir de una cepa de *Streptomyces candidus* (NRRL 338) y pertenece a la familia de la vancomicina, que es una glucoproteína. Se le considera un promotor del crecimiento potencial y se le conoce también como LL-AV 290. Únicamente es de uso veterinario, y al principio se administró en pollos y cerdos. Es un sólido blanco, higroscópico y amorfo. Es soluble en agua y dimetilsulfóxido y moderadamente en metanol; permanece estable en soluciones con pH de 4-8. Sus modalidades son las α-avoparcina y β-avoparcina. Su fórmula condensada es $C_{89}H_{101}ClN_9O_{36}$.

Espectro. Actúa principalmente contra bacterias grampositivas y se considera de espectro reducido. No se ha informado sobre la aparición de resistencia, debido a que no tiene uso terapéutico en seres humanos.

Se ha retirado del mercado de algunos países europeos porque se observó que aumentaban los casos de resistencia de algunos enterococos; sin embargo, esta medida no está bien fundamentada debido a que han aparecido casos similares en países en que nunca se había utilizado la avoparcina. No se informa de resistencia cruzada en enterococos y estafilococos faríngeos.

Farmacodinámica. Se emplea para modificar selectivamente la población microbiana, mejora la eficacia de la producción y mantiene saludable a los animales al actuar como profiláctico contra diversas enfermedades. Altera la población de la flora ruminal, inhibe principalmente a los grampositivos y altera la síntesis de la pared bacteriana.

Farmacocinética. Se absorbe poco en el intestino y se elimina rápidamente sin cambios, con lo que se evita el problema que representan los residuos.

Indicaciones y dosis. Fue aprobada en 1997 por el MCE para utilizarse en diferentes especies. Se administra como promotor del crecimiento para mejorar la tasa de crecimiento y la ganancia de peso en pollos, pavos, cerdos y becerros, así como para aumentar la producción de leche en vacas, sin alterar el consumo de alimento.

Aves: en pollos, con una premezcla al 10% se recomienda administrar 100-200 g/ton; de este modo se obtienen mejor conversión alimenticia y mayor peso. En condiciones experimentales es un activador del crecimiento mucho más eficaz cuando el alimento es rico en materia nitrogenada.

Bovinos: se suministra al ganado de carne a razón de 66 g/ton de alimento rico en cebada. Mejora la eficacia alimenticia, la relación entre acetato y propionato (A:P) y la absorción de nutrimentos a nivel intestinal. En becerros, la dosis es de 10-20 g/ton y en ganado de engorda se administra a razón de 15-40 g/ton para mejorar la ganancia de peso hasta en cinco a 15 por ciento.

Cerdos: la respuesta de los animales depende en parte de la edad y deben hacerse ajustes, tomando en cuenta la etapa productiva; así, en cerdos de hasta cuatro meses la dosis es de 10-40 g/ton en el alimento, y hasta los seis meses es de 5-20 g/ton en el alimento. En cerdos en finalización la dosis es de 100-400 g/ton de alimento.

Conejos: se administra a razón de 10 g/ton, con lo que aumenta en un 6.4% la ganancia de peso, sin modificar el consumo; se disminuye en dos o tres días el periodo de crianza en conejos de 30-65 días de edad. Los machos aprovechan más el aditivo, con un rendimiento superior a 0.8 por ciento.

La DL_{50} en ratón, rata y pollo es >10 g/kg de peso por vía oral.

Efectos adversos. A las dosis recomendadas no presenta toxicidad.

Tiempo de retiro. Se recomiendan siete días de retiro.

Bacitracina-zinc. Existen diferentes tipos de bacitracina (A, B, C, D, E, F y G), de los cuales el A es el más utilizado. De este tipo hay dos sales, la bacitracina-zinc y la bacitracina MD (metilendisalicilato). La bacitracina-zinc es de color blanco o pálido, soluble en agua y en alcohol etílico.

Farmacodinámica. Inhibe la formación de la pared bacteriana al inhibir las reacciones de fosforilación necesarias para la regeneración celular.

Espectro. Es bactericida y actúa principalmente contra bacterias grampositivas y menos contra gramnegativas. La resistencia no es común, pero se sabe de algunas cepas de *Staphylococcus sp.* y *Pasteurella sp.* que sí la presentan. La resistencia de *E. coli* a las tetraciclinas disminuye marcadamente cuando se dan a los animales tratados dietas suplementadas con bacitracina-zinc, bacitracina metilendisalicilato o bacitracina manganeso.

Farmacocinética. Aunque su absorción intestinal es casi nula, llega a pasar a la sangre en pequeñas cantidades y su acumulación en los tejidos es casi imperceptible; se metaboliza convirtiéndose en desaminobacitracina, péptidos y aminoácidos. Aproximadamente 95% de la dosis se excreta por heces y el resto por orina. Aumenta el valor sanguíneo del calcio.

Indicaciones y dosis. En 1972 fue aprobada por la Comunidad Europea para su uso como promotor del crecimiento. Se ha observado que al mejorar la calidad de la dieta, los índices de consumo disminuyen conforme se aumenta la dosis en el alimento. Se le ha elegido como promotor de crecimiento en diferentes especies como becerros, ovinos, cerdos, pavos y pollos, debido a las siguientes características:

- Nula absorción a nivel GI
- No induce resistencia bacteriana, ni resistencia cruzada con otros antibióticos
- Se utiliza muy poco en terapéutica humana, excepto en forma de pomadas para aplicación tópica

El efecto estimulante del crecimiento de la bacitracina se atribuye a que adelgaza las paredes del intestino, por lo que facilita la absorción de nutrimentos. No tiene efecto sobre la energía digerible del alimento.

AVES: en pollo de engorda, se proporciona a razón de 20-50 g/ton de alimento; con un buen manejo se observan buenas tasas de crecimiento y los resultados obtenidos han sido proporcionales al porcentaje de su incorporación. Se administra a gallinas ponedoras a razón de 100 g/ton de alimento, con lo que reduce los requerimientos de energía y mantenimiento, mejora la producción de huevo y disminuye los problemas ocasionados por el estrés calórico. En aves reproductoras se ha utilizado bacitracina-zinc a razón de 110 mg/kg como suplemento, con lo que el porcentaje de huevos fértiles aumenta 7% y el de huevos incubables se incrementa 8%. La bacitracina metilendisalicilato se administra a razón de 110 mg/kg en reproductoras, y aumenta la producción y peso del huevo y la incubabilidad.

CERDOS: la adición de bacitracina a la dieta de cerdos incrementa 7% la ganancia de peso. Se administra a razón de 10-100 g/ton en el alimento.

BECERROS: la bacitracina-zinc se administra para mejorar el crecimiento en dosis de 5-50 g/ton.

CONEJOS: como promotor del crecimiento se utilizan 5-20 g/ton en el alimento.

Efectos adversos. La administración sistémica de bacitracina provoca nefrotoxicosis (albuminuria, cilindruria e hiperazoemia), dolor y petequias en los sitios de inyección.

Interacciones. La bacitracina-zinc también se usa combinada con ácido acetobenzoico a razón de 0.5-2 kg/ton de alimento para incrementar la eficacia alimenticia y promover el crecimiento en aves y cerdos.

Tiempo de retiro. Se recomienda una semana de retiro. Se menciona que no requiere de tiempo de retiro, siempre y cuando no se administre a animales adultos o hembras en lactación. En cerdos con dos días de retiro se encuentran cantidades muy bajas de residuos en hígado y músculo.

Virginiamicina. Es el producto de la fermentación de *Streptomyces virginiae.* Es un polipéptido compuesto de dos factores, M (60%) y S (40%), que actúan de manera sinérgica. Es un polvo amorfo de color rojo amarillento poco soluble en agua y soluble en cloroformo, metanol, etc. Es estable en medios con pH de 7, pero se inactiva en soluciones alcalinas. Tiene sabor amargo que desaparece cuando se diluye como premezcla. Es muy estable en su forma seca a temperatura ambiente. En la figura 20-1 se presenta su fórmula estructural.

Espectro y resistencia. Actúa principalmente contra bacterias grampositivas. Algunas cepas de *Mycoplasma sp.* son sensibles. Muchas bacterias gramnegativas son resistentes, con excepción de *Haemophilus sp.*, *Lawsonia intracellularis, Leptospira sp.* y *Serpulina hyodysenteriae.* Existe resistencia cruzada con macrólidos y lincosamidas y con quinupristina antibiótico de uso humano introducido para el tratamiento de infecciones provocadas por enterococos resistentes a la vancomicina.

Farmacodinámica. La virginiamicina interfiere en la síntesis de proteínas a nivel ribosómico.

Farmacocinética. Al administrarse por VO no se absorbe, se elimina principalmente por las heces y no es tóxica. Se encuentran algunos metabolitos en hígado.

Indicaciones y dosis. Se utiliza como promotor del crecimiento en animales no rumiantes, y en resultados supera a bacitracina-zinc, oxitetraciclina y espiramicina.

Fig. 20-1. Fórmula estructural de la virginiamicina.

Aves: en pollos con niveles bajos de proteínas en el alimento, la adición del producto ha tenido resultados satisfactorios, lo que hace suponer que no hay una interacción antibiótico-alimento. En un experimento con virginiamicina en pollos se observó que aparte de estimular el crecimiento, incrementa la absorción de nutrimentos y alivia los síntomas de deficiencia de ácido linoleico. Se puede administrar a gallinas ponedoras. En pollos de engorda, con la adición de virginiamicina (5 g/ton de alimento) se obtiene un incremento de 3.1 a 3.4% en el índice de crecimiento y conversión alimenticia; con 10 g/ton en el alimento, el incremento es de 1.1 a 2.2% para el índice de conversión; con 20 g/ton, a las siete semanas el índice de crecimiento es de 1.8% en hembras y de 2.5% en machos.

Cerdos: induce cambios en la flora gastrointestinal de lechones de seis semanas de edad y reduce la población de coliformes. La adición de 5-20 g/ton en la ración de lechones recién destetados produce una ganancia diaria de peso de 722 g, con índice de conversión de 2.7% desde el destete hasta la finalización. Con 44 g/ton en el alimento, el peso aumenta 5.6%, con eficacia alimenticia de 3.3%. En lechones disminuye el número de *Clostridium welchii* en grado considerable.

Conejos: al suministrarla a conejos a razón de 20 g/ton de alimento durante seis a ocho semanas, aumenta el peso de los animales en las primeras semanas en 9.6 y 5.6%, respectivamente; en la tercera y cuarta semanas, el índice de crecimiento disminuye en grado considerable. Si se adiciona virginiamicina a razón de 10 g/ton con una dieta baja en calorías, la ganancia de peso y la eficacia alimenticia son notables a partir del día 45 de la engorda y se mantiene hasta el día 56. Ofrece además una ventaja económica, ya que con dietas ricas en energía suplementadas de la misma manera no muestra ningún beneficio.

Tiempo de retiro. Se recomiendan cuatro a siete días de retiro. No se detectan residuos de virginiamicina y por lo tanto no se sugiere algún tiempo de retiro cuando se administran las dosis indicadas. Respecto a su prohibición por el Consejo Europeo, el Tribunal de Primera Instancia estimó que no había datos científicos suficientes para llegar a la conclusión de que existía un riesgo relacionado con dicho producto, y recomendó a las instituciones comunitarias que no retiraran el producto del mercado. El Consejo Europeo decidió no obstante prohibir dicha sustancia.

Colimicina o polimixina E. Es un antibiótico polipéptido aislado de cultivos de *Bacillus polymyxa* variedad *colistinus*. Se ha utilizado como promotor de crecimiento y como sustancia profiláctica de algunas enfermedades entéricas; en la actualidad se usa poco por los problemas colaterales que genera.

Indicaciones y dosis. Se recomienda la polimixina E (a excepción de las sales aminometanosulfonato) para el tratamiento de cerdos y becerros con infecciones por *E. coli*. Esta polimixina es capaz de neutralizar las toxinas, aunque su eficacia es baja y se debe aplicar lo más temprano posible luego del diagnóstico.

Efectos adversos. Es potencialmente nefrotóxica. Existen algunas sales más ligeras y menos tóxicas y que se eliminan con más facilidad, como el aminometanosulfonato sódico, pero aún no están disponibles en el mercado veterinario.

Interacciones. Se sabe que puede tener un efecto sinérgico con sulfonamidas y con aminopirimidinas (trimetoprim) contra *Proteus sp.*, *Pseudomonas sp.* y quizá contra *E. coli*.

Aminoglucósidos. Bambermicina. La bambermicina es un complejo aminoglucósido al que también se le conoce como moenomicina, flavofosfolipol o flavomicina. La descripción completa se encuentra en el capítulo de los aminoglucósidos.

Espectro y resistencia. Actúa contra bacterias grampositivas. No se informa resistencia y no induce resistencia cruzada con otros antimicrobianos. Es eficaz contra *Salmonella typhimurium*, al tiempo que reduce la resistencia de esta bacteria a estreptomicina, ampicilina y oxitetraciclina.

Farmacocinética. Se absorbe poco en el intestino, se excreta intacta con las heces y permanece biológicamente activa.

Indicaciones y dosis. Tiene cierta actividad antibacteriana y se utiliza principalmente como promotor del crecimiento. Sólo se emplea en la alimentación de animales domésticos. Su principal efecto es el de incrementar la ganancia de peso y reducir el consumo de alimento.

AVES: para pollo de engorda (hasta 16 semanas de edad) se menciona que las dosis son de 1-20 g/ton de alimento, y para gallinas ponedoras, de 2-5 g/ton. En gallina de postura disminuye la mortalidad, aumenta la producción de huevo y reduce el consumo de alimento por kilogramo de huevo producido. En experimentos realizados con pavos, se administró a razón de 1-4 g/ton en el alimento hasta las 12 semanas; el peso de los animales y la eficacia alimenticia aumentaron proporcionalmente con las cantidades administradas del antibiótico. Hay disminución en el consumo de agua y, por ende, las heces son más secas.

CERDOS: se ha observado que a razón de 2 g/ton de bambermicina se mejora el promedio de crecimiento en la etapa de finalización y la eficacia alimenticia. Para lechones se manejan dosis de 25 ppm en el sustituto de leche; para cerdos destetados se administran 20 g/ton en el alimento, y para cerdos de engorda, 5 g/tonelada.

BOVINOS: la dosis recomendada para terneros en el sustituto de leche es de 6-16 ppm; para el alimento de terneros es de 12 g/ton en el alimento, con lo que se acorta el ciclo de engorda hasta siete días. La dosis para novillos es de 40 mg/animal/día, con lo que se obtiene un aumento de 90 g/día; acorta el ciclo de engorda a 31 días y mejora la ganancia de peso.

CONEJOS: la dosis para conejos es de 2-4 g/ton en el alimento.

La DL_{50} en ratón es >2 g/kg de peso por VO, SC e IP y de 1.4 g/kg por vía intravenosa.

Efectos adversos. No produce efectos tóxicos a las dosis recomendadas.

Interacciones. Hay incompatibilidad cuando se mezcla con otros antibióticos y coccidiostatos.

Tiempo de retiro. No requiere de tiempo de retiro cuando se administran las dosis indicadas. Se absorbe poco en el intestino y no deja residuos en los tejidos ni en huevo. Sin embargo, con el fin de tener un mayor margen de seguridad, se recomiendan cuatro a siete días de retiro.

Macrólidos. Espiramicina. La sal embonato es muy estable y de buen sabor. Sus características fisicoquímicas y farmacocinética se detallan en el capítulo de macrólidos.

Farmacodinámica. Es un fármaco bacteriostático que a dosis bajas actúa como profiláctico y en dosis altas como bactericida. En la bacteria afecta el metabolismo de los carbohidratos y disminuye el catabolismo proteínico (reduce la desaminación de la arginina por la flora).

Espectro. Actúa específicamente contra bacterias grampositivas y algunas gramnegativas. Entre las bacterias susceptibles se encuentran *Clostridium sp., Streptococcus sp., Staphylococcus sp., Diplococcus pneumoniae, Erysipelotrix rhusiopathiae, Brucella sp., Neisseria sp.* y *Haemophilus sp.*, y tiene efectos también contra rickettsias, toxoplasma, treponema y micoplasma.

Farmacocinética. Al administrarse por VO se absorbe por completo y se distribuye a la mayoría de los tejidos. Una porción del fármaco se convierte a neoespiramicina por acción del ácido gástrico, pero su actividad antibacteriana no se altera. En intestino se absorbe un 70 a 80% y se acumula en ganglios mesentéricos, pulmones, tejido óseo, hígado y riñón; su biodisponibilidad en rumiantes es limitada. Entra a la circulación enterohepática, se metaboliza y se elimina en bilis y orina. Durante su paso por el intestino no afecta la flora.

Indicaciones y dosis. Para premezcla alimenticia se utiliza el embonato de espiramicina, debido a que no tiene el sabor amargo de la sal original. Es útil como promotor del crecimiento y está indicado en los siguientes casos:

CERDOS: mantiene la relación lactobacilos-estreptococos, con lo que se reducen los problemas digestivos en los cerdos alimentados con suero láctico. Al adicionarla a la ración de cerdos incrementa la ganancia de peso. Las dosis varían dependiendo de la etapa productiva; p. ej., en la etapa de inicio y crecimiento se administran 40 g/ton en el alimento, para engorda se maneja una dosis de 10 g/ton y en cerdas se administra a razón de 2 kg/ton de alimento/5-7 días antes del parto.

AVES: para aumentar la postura, incrementar la fertilidad y la ganancia de peso se administra a razón de 2-3 kg/ton de alimento/5-7 días. En pavos hasta de 26 semanas de edad y pollos de hasta 16 semanas, la dosis es de 5-20 mg/kilogramo.

BOVINOS: para becerros hasta de cuatro meses de edad, la dosis es de 5-50 mg/kg y después es de 5-20 mg/kilogramo.

OVINOS Y CAPRINOS: hasta los cuatro meses de edad, la dosis es de 5-80 g/ton en el alimento y hasta los seis meses de 5-20 g/tonelada.

Efectos adversos. Al administrarse las dosis indicadas la toxicidad es muy poca.

Tiempo de retiro. Al menos 21 días.

Tilosina. Actúa principalmente contra bacterias grampositivas, y con el uso constante puede presentarse resistencia. Sus características se describen en el capítulo de antibióticos macrólidos.

Farmacocinética. La sal tartrato se absorbe con suma facilidad en el aparato digestivo de gallinas, pavos y cerdos; en contraste, el fosfato de tilosina casi no se absorbe. En las aves, esta última sal se puede aplicar por vía SC y también se puede dar en el agua de bebida. Es posible mezclar la sal fosfato con el alimento del cerdo, aunque su absorción es más limitada. Se une un 40% a las proteínas plasmáticas del bovino y es muy liposoluble. Por tanto, muestra amplia distribución tisular y en los líquidos corporales. Alcanza una buena concentración en las vías respiratorias. A pesar de que se metaboliza en gran proporción, casi siempre se encuentran en los tejidos concentraciones mayores del compuesto original y no de los metabolitos. Cuando se administra por VO, se elimina principalmente por las heces en forma de tilosina A y D y dihidrodesmicosina. Otras vías de eliminación son la renal y por la leche en altas concentraciones (se ha detectado en leche en una proporción de 5:1 en relación con el suero). Cuando se administra por VO tiende a acumularse en el hígado.

Indicaciones y dosis. Es un macrólido utilizado amplia y exclusivamente en medicina veterinaria y está indicado como promotor del crecimiento en forma de sal fosfato como premezcla para animales de producción.

Bovinos: para la profilaxis de abscesos hepáticos en dosis de 8-10 g/ton de alimento/día.

Pollos: para mejorar la eficiencia alimenticia a dosis de 4-50 g/ton en el alimento.

Gallinas de postura: para mejorar la eficiencia alimenticia en dosis de 250-600 g/ton en el alimento.

Cerdos: para mejorar la eficiencia alimenticia y como promotor del crecimiento en las siguientes dosis: durante el inicio: 20-100 g/ton en el alimento; durante el crecimiento 20-40 g/ton y en la etapa de finalización 10-20 g/tonelada.

Interacciones. La combinación de tilosina con sulfametazina a razón de 100 ppm es útil para mantener la ganancia de peso y eficacia alimenticia en explotaciones donde existan brotes de rinitis atrófica; disminuye la incidencia y gravedad de la rinitis producida por *Bordetella bronchiseptica*; previene contra la disentería porcina y controla la neumonía provocada por *Pasteurella multocida* o *Actinomyces pyogenes*.

Efectos adversos. Al administrarse en las dosis recomendadas no se observa toxicidad.

Tiempo de retiro. Las gallinas de postura no se deben sacrificar si 24 h antes recibieron tilosina por VO. Los cerdos tampoco se deben sacrificar en un lapso de cuatro días si se empleó la VO. Las vacas lactantes se deben retirar de la línea de ordeña durante 96 h, para evitar el consumo de la leche con residuos por el ser humano. Los pollos de engorda tienen cinco días de retiro cuando hayan consumido 0.8-1 kg/ton en el alimento.

La tilosina no se debe administrar en gallinas de postura, porque el huevo puede adquirir concentraciones altas del antibiótico. En bovinos tiene un tiempo de retiro de 21 días.

Poliésteres-ionóforos. Lasalocida. ***Indicaciones y dosis.*** **Bovinos:** en ganado de engorda y animales de reemplazo en estabulación puede actuar como promotor del crecimiento con dosis de 250-360 mg/animal/día en el alimento, y en animales en pastoreo, con 60-200 mg/animal/día en el alimento. Se obtiene un aumento de hasta 18% en la eficacia alimenticia y disminuye el costo de alimentación, ya que se requiere hasta 30% menos de alimento. Es prudente hacer notar que esta eficacia puede ser mejor, así como la ganancia de peso, mientras la dieta sea de mayor calidad.

Efectos adversos. En general se considera un ergotrópico de amplio margen de seguridad, pero con dosis muy elevadas puede provocar cierta toxicosis.

Interacciones. Existen informes de que la mortalidad en pollos de engorda se eleva cuando la lasalocida se administra sola; en cambio, si se adiciona bacitracina-zinc, disminuye la mortalidad sin afectar la ganancia de peso y la eficacia alimenticia.

Tiempo de retiro. Véase el capítulo de ionóforos.

Monensina. Puede encontrarse información más completa sobre sus características, efectos adversos y tiempos de retiro en el capítulo de antiparasitarios ionóforos.

Farmacodinámica. Algunos estudios con ovejas alimentadas con dietas concentradas y suplementadas con monensina informan que decrece la retención de sodio, mientras que la retención de minerales como magnesio, zinc y fósforo se incrementa. La monensina disminuye las concentraciones de amonio ruminal y el flujo de nitrógeno bacteriano en el duodeno. Tiene afinidad y selecciona ciertas bacterias ruminales; se incrementa la población de *Selenomas ruminatum*, microorganismo que aumenta la producción de propionato; eleva la producción de aminoácidos libres en el líquido ruminal y reduce la producción de metano.

Indicaciones y dosis. **Bovinos:** reduce el consumo voluntario de alimento en el ganado de carne estabulado, sin disminuir la ganancia diaria de peso; asimismo, en ganado de carne en pastoreo incrementa la ganancia de peso, a pesar de que disminuye el consumo de paja y el tiempo de pastoreo; este efecto se logra con dosis de 200 mg/cabeza/día en el alimento. Se incrementa el aprovechamiento del alimento en grano, forraje y pasto de buena calidad. Este efecto se puede obtener sin el riesgo de causar toxicosis, para lo cual se menciona que las dosis vayan aumentando conforme el animal se va adaptando al fármaco. Ya modificada la fermentación

ruminal, la acción puede durar uno a dos meses después de la última administración del fármaco, con lo que se aumenta 3.6% la eficacia alimenticia, con una ganancia de peso en el ciclo hasta de 15%, que aún puede elevarse más al usar paralelamente implantes hormonales, con los que no se contrapone. Se administran 20-30 g/ton de alimento para animales en pastoreo y 11 g/ton durante 28 días en animales confinados. Se menciona que las vaquillas suplementadas con monensina alcanzan la pubertad tempranamente.

OVINOS: como modificador de la fermentación ruminal se administran 5-20 g/ton en el alimento.

Salinomicina. Fue el primer antibiótico poliéter que se aprobó para utilizarse como promotor del crecimiento.

Indicaciones y dosis. Para aumentar la ganancia de peso y mejorar la eficiencia alimenticia se recomienda administrarla en premezcla con las siguientes dosis:

BOVINOS: se utiliza para mejorar la conversión alimenticia proporcionando 100 mg/animal/día; no se debe administrar por más de cuatro a siete semanas, ya que provoca toxicosis y muerte.

CERDOS: en lechones menores de cuatro meses de edad la dosis que se recomienda es de 20-30 g/ton; para mayores de cuatro meses de edad la dosis es de 60 g/ton, y cuando están en etapa de finalización, de 25 g/ton en el alimento.

POLLOS DE ENGORDA: la dosis es de 50-70 g/ton en el alimento.

Tiempo de retiro. En aves, cerdos y bovinos es de 0 días; esta recomendación aplica cuando en bovinos no se excede de 100 g/ton en el alimento, en pollos de 50 g/ton y en cerdos de 25 g/tonelada.

No se debe utilizar en vacas productoras de leche, en bovinos para pie de cría o de reemplazo, en animales con peso inferior a los 220 kg, ni en gallinas de postura o de reemplazo.

En pollo de engorda, con dosis de 50-70 ppm se requiere de cinco días de retiro. Algunos estudios realizados en gallinas de postura han demostrado que la salinomicina tiende a acumularse en la yema del huevo, y los residuos se pueden encontrar hasta ocho días después de concluido el tratamiento.

Nitrofuranos. Nitrovina. Su nombre químico es 2- [3-(5-nitro-2-furanil)-1-[2-(5-nitro-2-furanil) etenil] -2-propeniliden]hidrazina-carboximidamida; [[3-(5-nitro-2-furil)-1-[2-(5-nitro-2-furil)vinil]alililiden] amino] guanidina; tiene peso molecular de 360 Da y su fórmula condensada es $C_{14}H_{12}N_6O_6$.

Espectro y resistencia. Actúa principalmente contra bacterias gramnegativas y poco contra grampositivas. Hasta el momento no se ha informado del desarrollo de resistencia, a pesar de la adición prolongada del producto en los alimentos.

Farmacocinética. Se absorbe y fija poco a los tejidos.

Indicaciones y dosis. Es un nitrofurano que favorece la digestión y la absorción del alimento, en especial de la fracción proteínica.

BOVINOS: en pruebas con terneros se demostró que al suplementar 50 g/ton en el alimento se mejoraba el aumento de peso en las primeras 6-10 semanas del periodo de engorda en 8%, y la conversión alimenticia mejoraba en 2-7%. Al final de este periodo de engorda las mejoras son un poco más bajas.

AVES: la dosis eficaz de nitrovina es de 15-20 g/ton en el alimento, lo que proporciona un aumento de peso de 7.3%, que equivale a 120 g más de peso vivo en pollos a las ocho semanas. La nitrovina se debe suspender a los 49 días de iniciado el tratamiento. En pavos hasta de 26 semanas de edad, la dosis es de 10-15 g/ton de alimento.

CERDOS: en cerdos adultos no se observan resultados tan favorables. En lechones, la dosis es de 20-30 g/ton en el alimento; en cerdos de hasta 16 semanas la dosis es de 10-15 g/ton y en los mayores de seis meses la dosis es de 20-40 g/tonelada.

Efectos adversos. A las dosis recomendadas carece de toxicidad, tanto para el ser humano como para los animales.

Tiempo de retiro. Al igual que con otros nitrofuranos, es difícil demostrar si existen residuos, y se manejan 0 días de tiempo de retiro. En cerdos, con dosis de 5-80 g/ton y dos días de retiro, llegan a detectarse cantidades mínimas en músculo e hígado.

Furazolidona. ***Indicaciones y dosis.*** Como promotor de crecimiento en bovinos la dosis es de 10-12 mg/kg de peso/5-7 días. En la actualidad, está bajo revisión su permanencia o no en el mercado nacional, al igual que la de los demás nitrofuranos.

Nitrofurazona. ***Indicaciones y dosis.*** Se puede utilizar como promotor del crecimiento en cerdos a razón de 100 mg/día en forma de premezcla y para el tratamiento de heridas en pomada al 0.2 por ciento.

Quinoxalínicos. Carbadox y olaquindox. Desde hace tiempo se reconoce la importancia de estos fármacos en la industria porcícola. El primer miembro de este grupo comercializado como promotor de crecimiento fue el quindoxín, pero fue retirado porque provocaba dermatitis por contacto en las personas que lo manejaban. Posteriormente se introdujeron otros fármacos de este grupo, como carbadox, olaquindox y ciadox, que han estado a discusión debido a que a sus residuos se les atribuyen efectos carcinógenos y mutágenos e hiper-

sensibilidad en el ser humano y aún no se cuenta en los rastros con programas de detección de estas sustancias y sus metabolitos. El carbadox tiene el nombre químico metil-3(2-quinoxalinmetilen)carbazato N^1,N^4 dióxido.

Farmacocinética. Tiene efectos lipógenos, activa las glándulas endocrinas y mejora el aprovechamiento de proteínas. Actúa esencialmente contra bacterias grampositivas y algunas gramnegativas. Inhibe la síntesis de DNA bacteriano y destruye al DNA preexistente. Es más activo en condiciones anaerobias. Con el uso constante se genera resistencia con rapidez, sobre todo de *Escherichia coli*, vía plásmidos R.

Indicaciones y dosis. Además de ser promotor del crecimiento, tienen cierto efecto contra clamidias y protozoarios.

CERDOS: se utiliza como promotor de crecimiento y para el control de la disentería porcina; es eficaz contra *Treponema* y *Serpulina hyodysenteriae, Salmonella cholerasuis* y *Bordetella bronchiseptica*, y contra clostridios.

Efectos adversos. A dosis mayores de las recomendadas puede ocasionar retraso del crecimiento, heces secas, deshidratación, ingestión de la propia orina y elevado consumo de sal. Probablemente el carbadox inhibe la producción de aldosterona.

Otros. Nosiheptida o multiomicina. Se obtiene de *Streptomyces actuosus* y pertenece a la familia del ghiostrepton. Su fórmula condensada es $C_{51}H_{43}N_{13}O_{12}S_6$ y tiene peso molecular de 1 222 Da. Es soluble en cloroformo, dioxano, piridina y dimetilsulfóxido, poco soluble en metanol, etanol, etilacetato y benceno e insoluble en agua. En la figura 20-2 se presenta su fórmula estructural.

Farmacocinética. Se absorbe poco en la mucosa intestinal, lo que evita problemas de residuos en los animales. Se elimina por las heces en 34 h, según la dosis administrada.

Espectro. Actúa principalmente contra grampositivos. Existen pocos riesgos de selección hacia enterobacterias portadoras de plásmidos de resistencia, y no se emplea en terapéutica humana ni en veterinaria.

Indicaciones y dosis. **AVES:** en pollos de engorda se administra nosiheptida en dosis de 20, 10, 5 y 2.5 g/ton de alimento, con lo que se obtiene una mejora de 1.8-4.5% en el peso de los animales, el índice de conversión

Fig. 20-2. Fórmula estructural de la nosiheptida.

aumenta 1.4-3.4% y la eficacia alimenticia se eleva 4.4-8.2%, dependiendo de las concentraciones. No ocasiona cambios en la flora intestinal del pollo después de su administración, ni signos de toxicosis.

CERDOS: se ha demostrado que es más eficaz en el periodo de finalización que en el de crecimiento, y sus efectos son más marcados en machos que en hembras. Se administran dosis de 10 g/ton de alimento en la etapa de crecimiento y 5 g/ton en finalización, con lo que se obtiene un aumento de peso de hasta 4% más sobre los animales testigo. La eficacia alimenticia en promedio para los tres periodos es de 5 por ciento.

Avilamicina. Es un antibiótico oligosacárido que se obtiene a partir de *Streptomyces viridochromogenes* y actúa contra grampositivos. Modifica los valores de carbohidratos, lactato y ácidos grasos volátiles en el intestino.

Indicaciones y dosis. Se utiliza para aumentar la tasa de crecimiento y para mejorar la conversión alimenticia principalmente en aves y cerdos.

CERDOS: en animales mayores de 16 semanas de edad se recomiendan dosis de 20-40 g/ton en el alimento, y para cerdos de 16-26 semanas de edad la dosis es de 10-20 g/tonelada.

AVES: en pollos y pavos la dosis es de 5-10 g/ton en el alimento.

Interacciones. No se debe administrar o combinar con otro promotor del crecimiento.

Tiempo de retiro. No requiere de tiempo de retiro.

Isoácidos

Los isoácidos son sales cálcicas de ácidos grasos volátiles que se encuentran en forma natural en el rumen y tienen olor penetrante.

Farmacodinámica

Al incluirlos en la dieta, aumentan la proporción de microorganismos capaces de digerir la celulosa y la hemicelulosa. Además, los isoácidos proporcionan cadenas de carbono para la síntesis de aminoácidos y de proteína microbiana. El resultado es una mejor digestión del alimento y una mayor producción de leche.

Indicaciones y dosis

Se ha documentado que las vacas Holstein que consumen suplementos con isoácidos producen un promedio de 2 L más de leche por día. Como no se inducen cambios en la composición de la leche y dado que los porcentajes de grasa permanecen iguales, se generan más kilogramos de grasa como resultado del aumento neto en la producción láctea. Esto constituye una notable ganancia en el índice de conversión y evidentemente en las ganancias de la explotación.

Los isoácidos se pueden suplementar durante toda la lactancia; sin embargo, se recomienda hacerlo sólo en los primeros dos tercios de la lactación y suspender en el último tercio, ya que la respuesta obtenida en este último periodo deja de ser económicamente redituable. La dosis recomendada es de 86 g/vaca/día.

Tiempo de retiro

Como los isoácidos son completamente incorporados a los procesos de digestión del rumiante no existen residuos en la leche.

Aminoácidos

Metionina-zinc

Es un aminoácido azufrado que se encuentra en forma de polvo cristalino y tiene olor característico. Ejerce diferentes efectos; es un aminoácido esencial que previene y corrige las deficiencias de colina y es un acidificador urinario.

Farmacocinética. No es degradada por los microorganismos ruminales, aun después de un periodo de 96 h, con lo que aumenta su biodisponibilidad a nivel hepático.

Indicaciones y dosis. En el bovino se recomiendan dosis de 20-30 g por VO. La suplementación con metionina-zinc de la dieta de vacas en el inicio de la lactación y durante los 240 días siguientes incrementa la producción de leche en 1.6 kg/día. Por supuesto, satisface los requerimientos estipulados por el National Research Council (NRC).

Efectos adversos. La metionina administrada en dosis terapéuticas está contraindicada en pacientes con disfunción pancreática o renal o con cálculos de urato. Puede provocar problemas GI, los cuales se pueden evitar al administrarla con alimento.

Derivados benzodiazepínicos y triazolobenzodiazepínicos

En este grupo se encuentra brotizolam, diazepam, temazepam y triazolam y por lo general se clasifican como agentes sedantes con propiedades de miorrelajación, pero que se sabe que estimulan el apetito. Los agentes que tienen este efecto más marcado son los derivados triazolobenzodiazepínicos, que se pueden suministrar en forma de premezcla líquida o sólida, disolviéndose en vehículos líquidos como aceite de maíz o de algodón y melaza o en diluyentes sólidos comestibles como sacarosa, lactosa, almidón, harina de maíz, flúor, carbonato de Ca^{2+} y harina de soya.

Cuadro 20-1. Indicaciones y dosis de las benzodiazepinas

Nombre	Dosis diaria (mg/animal)
Triazolobenzodiazepinas	14
Triazolobenzodiazepinas-1	2.8
Triazolobenzodiazepinas-1-acetamida	28
Triazolobenzodiazepinas-1-halogenuro	2.8
Benzodiazepina-1	14
3H-1,4-benzodiazepinas	14
Ciclopropiltriazolobenzodiazepinas	14
Oxazinobenzodiazepinas	28

Farmacocinética

Se metabolizan por hidroxilación y desalquilación y se eliminan por la orina. En el cuadro 20-1 se resumen las indicaciones y dosis de las benzodiazepinas.

Efectos adversos

Estos compuestos no han tenido éxito debido al costo de los tratamientos y a los residuos que producen.

Brotizolam

Es un derivado de la benzodiazepina utilizado para estimular el apetito. Su nombre químico es 2-bromo-4-(2-clorofenil)-9-metil-6H-tieno [3, 2-f][1, 2,4] triazolo [4, 3-a] [1,4] diazepina; tiene peso molecular de 393.6 Da y su fórmula condensada es $C_{15}H_{10}BrClN_4S$.

Indicaciones y dosis. BOVINOS: está aprobado solamente para utilizarse en pequeñas cantidades, y actúa como un estimulante del apetito en dosis de 2 µg/kg por vía IV. En estudios con becerros anoréxicos se ha demostrado que a los 30 min de recibir una dosis de 2.5 µg/kg por vía IV, los animales vuelven a tomar leche; el efecto no es visible en animales sanos.

OVINOS: la dosis es de 8 mg/100 kg por vía IV; con esta dosis aumenta el consumo de pastura y concentrado. El efecto dura aproximadamente una hora.

Tiempo de retiro. Se recomienda un tiempo de retiro mínimo de 6 h para carne y leche.

Diazepam

Farmacodinámica. Estimula el apetito a través de la inhibición del centro de la saciedad localizado en el hipotálamo (área ventromedial), así como por su efecto sobre el ácido gamma-aminobutírico, facilitando al mismo tiempo la convivencia habitual o temporal de los animales alojados en grupos numerosos. Sin embargo, no disminuye la actividad de los animales, ni el consumo voluntario de alimento.

Indicaciones y dosis. Se utiliza como estimulante del apetito en perros, gatos, caprinos, cerdos y bovinos de engorda.

CERDOS: incrementa el consumo de alimento y reduce la actividad física y la tensión nerviosa, así como el canibalismo.

TERNEROS: reduce los signos de la libido y es útil para facilitar el transporte del ganado. Se utiliza al 2.5% en el alimento balanceado, a razón de 250-750 g/tonelada.

Efectos adversos. No se debe utilizar en casos de cardiopatías, nefritis y nefrosis. En casos de intoxicación, se recomienda emplear atropina o flumazenil.

Tiempo de retiro. En todas las especies es de tres días.

Tiroproteína (caseína yodada)

Cuando se administra tiroproteína aumenta la producción láctea y el contenido de grasa de la leche; sin embargo, estos incrementos no persisten por mucho tiempo, a pesar de su administración continua. Más aún, hacia el final de la lactancia la producción de leche disminuye, por lo que la lactancia no muestra diferencias significativas, ni en rendimiento lácteo ni en contenido de grasa. Además, se han observado grandes pérdidas de peso y aumento de las frecuencias cardiaca y respiratoria y de la temperatura corporal. Las desventajas del uso de tiroproteína incluyen intervalo más largo entre partos y mayor número de servicios por concepción. Las recomendaciones de los fabricantes son que no se debe suministrar el producto sino hasta que la vaca alcance su pico de lactancia y pueda consumir alimentos eficaces para mantener su peso corporal.

Caseinato de sodio

Al infundir una solución de caseinato de Na^+ en el abomaso, el rendimiento de leche, nitrógeno lácteo y nitrógeno retenido aumentan significativamente, mientras que el nitrógeno fecal y el urinario disminuyen.

Microorganismos ruminales

Se ha documentado que al inocular en el rumen de ganado lechero ciertos microorganismos ruminales específicos como *Lactobacillus acidophilus, L. bulgaris* y *Streptococcus diacetilactis* la producción láctea y de grasa se incrementan de manera sustancial. Sin embargo, también se informa de resultados negativos, lo que hace a la evidencia en conjunto un paquete demasiado contradictorio para establecer un criterio sólido con respecto al uso de esta técnica.

Enzimas

Las enzimas son proteínas con estructura tridimensional que catalizan reacciones químicas muy específicas. Todas las enzimas son productos de la fermentación de hongos y bacterias, y la formulación de raciones para ganado lechero de alta producción o de ganado de carne de rápido crecimiento ha enfrentado problemas inherentes con la digestibilidad de varias fibras o almidones. La investigación ha demostrado que las enzimas fibrolíticas exógenas se pueden utilizar para resolver muchos problemas asociados con la digestibilidad de las fibras. Estos resultados permiten suponer que un enfoque similar se podría usar para enfrentar los problemas con la digestibilidad de los almidones.

Indicaciones y dosis

Entre los efectos que producen se mencionan los siguientes:

- Reducen la viscosidad de la dieta causada por fibras insolubles, con lo que la digestión de las enzimas endógenas es más eficaz.
- Rompen las paredes celulares de los ingredientes de la dieta, con lo que se liberan fácilmente los nutrimentos que no estaban disponibles.
- Suplementan enzimas para animales jóvenes que aún tienen baja la producción endógena.
- Producen la hidrólisis de factores antinutricios de polisacáridos no amilolíticos.
- Favorecen la digestión de nutrimentos de baja calidad, principalmente carbohidratos de cereales.
- Mejoran la digestibilidad de las proteínas, aumentando así la ganancia de peso y la conversión alimenticia.

Las enzimas que se encuentran en este grupo son: fitasas, galactosidasas, glucanasas, xilanasas, amilasas, bacilolisina, aspergilopepsina, triacilglicerol, lipasa, poligalacturonasa, xilosidasa, etc., pero la que más se utiliza es la amilasa.

Bovinos: la suplementación con enzimas como la amilasa no aumenta la ingestión de MS. La producción de leche aumenta con dosis no mayores de 12 g/día. La suplementación con enzimas no afecta la concentración total de AGV en el rumen. Las concentraciones sanguíneas de glucosa aumentan.

Aves y cerdos: recientemente se ha informado de la adición de enzimas a las dietas.

Efectos adversos

Se menciona que es posible que lleguen a producirse irritación y sensibilización en el personal que las maneja.

Ácidos orgánicos

Los ácidos orgánicos se encuentran de forma natural en los tejidos animales y son productos intermedios del metabolismo, p. ej., algunos se forman durante la fermentación. En los rumiantes se utilizan principalmente los ácidos fumárico y málico.

Normalmente se utilizan sales de estos ácidos (más a menudo sales sódicas), ya que son menos agresivas para los tejidos que los ácidos puros.

Farmacodinámica

El modo de acción de los ácidos orgánicos no es totalmente conocido, pero se ha observado que provocan modificaciones en la población microbiana del tubo gastrointestinal. Este hecho se ha atribuido en parte a su poder acidificante, ya que reducen el pH del tubo digestivo y perjudican así la proliferación de aquellos microorganismos patógenos cuyo pH óptimo de desarrollo está en torno a la neutralidad. Por otra parte, los ácidos orgánicos pueden penetrar en el interior de algunos microorganismos y alterar su equilibrio interno, de modo que éstos se ven obligados a un gasto energético adicional para recuperar su equilibrio, y por ello su proliferación se ve afectada. Favorecen la coagulación de las proteínas en el estómago, brindando una mayor superficie de ataque enzimático. Ayudan en la activación del sistema pepsinógeno/pepsina, necesaria para la degradación primaria de la proteína en la dieta. Son auxiliares en la prevención de diarreas por *E. coli* y otros microorganismos patógenos. Permiten una mayor absorción de antibióticos en animales en tratamiento por su función catalizadora. Mejoran el índice de conversión, permitiendo que en medio ácido aumente la

digestibilidad de la proteína y diminuya ligeramente la de cenizas y fibra.

Indicaciones y dosis

CERDOS Y RUMIANTES: la dosis de ácido fumárico es de 1-5 kg/ton de alimento balanceado. Los ácidos orgánicos (fumárico) se añaden a dietas de cerdos posdestetados. Inducen disminución del pH intestinal, provocando un incremento en la actividad proteolítica de la pepsina e inhibiendo la proliferación bacteriana. Se ha observado que en ciertas condiciones dietéticas, inducen un incremento en la tasa de crecimiento y mejoran la eficacia alimenticia.

AVES: 1-3 kg/ton en el alimento.

Hormonas

Se ha administrado una gran variedad de compuestos hormonales con el fin de mejorar el crecimiento, modificar el proceso de engorda o aumentar la producción de leche. Se prefiere colocar los implantes hormonales en la oreja, debido a que ésta no se consume y se desecha, con lo cual se tiene la seguridad de que no se están ingiriendo residuos del fármaco. No se recomienda administrar productos hormonales por vía IM, a causa del riesgo de que se concentren en el sitio de aplicación.

Esteroides naturales

Testosterona

Se sintetiza en las gónadas. Su fórmula condensada es $C_{22}H_{32}O_3$. Es muy soluble en alcohol, éter y otros solventes orgánicos; es soluble en aceites vegetales, e insoluble en agua.

Farmacocinética. Al administrarse, se incorpora a las rutas metabólicas y no es posible distinguir entre la testosterona exógena y la endógena. Aunque no se realice ningún tratamiento, se puede encontrar testosterona en plasma, y su concentración se relaciona con edad y sexo del animal. En este sentido, se encuentra más en machos jóvenes. Al metabolizarse en bovinos y ovinos se desactiva, convirtiéndose en epitestosterona; en no rumiantes se convierte en androsterona, etiocolanolona y deshidroepiandrosterona. Los residuos de la testosterona endógena también se encuentran en el riñón.

Indicaciones y dosis. Los animales jóvenes y enteros responden mejor al tratamiento con hormonas si se comparan con los animales adultos y castrados; utilizan mejor el forraje y su carne es más magra. No se administran hormonas por VO debido a que por esta vía se necesitan dosis muy elevadas para que produzcan un efecto apreciable. Se administran en implantes auriculares de liberación sostenida para evitar un manejo excesivo de los animales. Existen tres sales: acetato, isobutirato y propionato, pero la más utilizada es la última, por lo general en combinación con estradiol.

VACAS Y NOVILLAS: la dosis indicada es de 200 mg de propionato de testosterona + 20 mg de benzoato de estradiol. La duración del efecto del implante es de 100-120 días y se observa desarrollo de las ubres.

Esteroides sintéticos

Por lo general son más potentes, se necesitan dosis menores de ellos y generan menos efectos negativos en el comportamiento. Se incorporan a las mismas vías metabólicas que los esteroides naturales. Se metabolizan y desactivan con rapidez, principalmente en el hígado, y siguen un ciclo enterohepático. En los bovinos se eliminan principalmente en heces (60-90% de la dosis) y secundariamente por orina.

Acetato de trembolona

Existen dos sales: acetato y ciclohexilmetilcarbonato; la más usada es la primera. Su nombre químico (17β)-17-hidroxiestro-4,9,11-trien-3-ona y su fórmula condensada es $C_{20}H_{24}O_3$.

Farmacocinética. Después de administrarse se hidroliza rápidamente, convirtiéndose en metabolitos que se encuentran en excretas, bilis, hígado y músculo. La principal vía de eliminación son las heces y en menor grado la orina.

Indicaciones y dosis. Tiene actividad similar a la testosterona, pero es más potente. No se utiliza en cerdos o caballos.

RUMIANTES: se utiliza en el ganado bovino y en menor medida en ovinos. Produce una respuesta máxima cuando se combina con estrógenos, pero se le puede administrar solo. Se aplica en novillos y terneras recién nacidas a razón de 140-300 mg de trembolona por 20 mg de estradiol, con lo que el efecto dura de 60-100 días, y se observa un aumento transitorio de la actividad sexual; o bien se administra solo en implantes con 140-300 mg de acetato de trembolona a novillas y novillos, con lo que tiene un efecto de 60-90 días.

Tiempo de retiro. Después de 30 días de administrar 200 mg de acetato de trembolona se encontraron 50 ppb en hígado y 30 ppb en músculo. La mayoría de los residuos no se pueden extraer con solventes orgánicos, lo que sugiere que se unen covalentemente a los tejidos.

Zeranol

Es un anabólico cuyo nombre químico es 3,4,5,6,7,8,9, 10,11,12-decahidro-7,14,16-trihidroxi-3-metil-1 H-2-benzoxaciclotetradecín-1-ona. Su fórmula condensada es $C_{18}H_{26}O_5$ y tiene peso molecular de 322 daltones.

Farmacocinética. Se metaboliza en el hígado por conjugación glucurónida y con sulfatos, convirtiéndose en zearalanona y taleranol, los cuales se eliminan principalmente por orina. Tiende a concentrarse en hígado.

Indicaciones y dosis. Es un estrógeno semisintético análogo de la zearalenona, toxina producida por *Fusarium sp.*

Bovinos: se administran 36 mg en un implante subcutáneo, con lo que el efecto dura 90-120 días.

Ovinos: se administra de la misma forma que en bovinos una dosis de 12 mg, y la duración del efecto es la misma.

Tiempo de retiro. A los 65 días se pueden encontrar residuos en la oreja, pero también se pueden recuperar de orina y heces. La mayor concentración se encuentra en hígado, pero a la dosis mencionada no rebasa las 10 ppb. En músculo y riñón la concentración de zeranol es de 0.2 ppb, y en grasa es de 0.3 ppb.

Acetato de melengestrol

Es un progestágeno sintético y constituye un agente eficaz que promueve el crecimiento y mejora la eficiencia alimenticia. Su actividad es aproximadamente 125 mayor que la propia de la progesterona natural.

Indicaciones y dosis. **Novillas y vacas:** se administra en el alimento a razón de 0.25-0.5 mg/kg/140-185 días, con lo que hay un aumento en el desarrollo mamario, pero el efecto sólo se percibe con una administración prolongada y mientras dura ésta.

Tiempo de retiro. Se recomienda un tiempo de retiro de 148 horas.

Agonistas adrenérgicos beta

En 1965 se presentaron datos que indicaban la posibilidad de modificar el crecimiento de los mamíferos al suministrar agonistas adrenérgicos beta sintéticos. Se sugirió que directa o indirectamente podrían incrementar el peso corporal al modificar la concentración intracelular del AMPc. A principios del decenio de 1980, se demostró que la administración por VO de este tipo de fármacos en bovinos, aves, cerdos y ovinos aumentaba la masa muscular y disminuía la cantidad de grasa corporal. Según diferentes autores, los efectos de los agonistas adrenérgicos beta no son tan pronunciados en aves como en los ovinos, en cerdos el efecto es calificado como intermedio y en el ganado bovino la respuesta es buena y similar a la del ovino.

En México se obtuvieron resultados similares con el clenbuterol suministrado en el alimento, tanto a cerdos como a aves. Sin embargo, en éstas se requirió una dosis hasta cinco veces mayor que la utilizada en otras especies para obtener resultados tangibles. A estos resultados siguieron, algunos años después, réplicas con otros agonistas beta como cimaterol, ractopamina, zilpaterol y salbutamol (albuterol), aplicados a diferentes especies.

Efectos en el crecimiento muscular

Uno de los efectos más obvios derivado de la administración de los agonistas adrenérgicos beta en bovinos, cerdos y ovinos es el aumento en la masa muscular. Se reconoce que un incremento de la síntesis proteínica muscular y un decremento en la degradación de ésta, o una combinación de ambos, producen aumento de la masa muscular. La aplicación de agonistas adrenérgicos beta amplifica estos efectos y se acompaña de incremento en la cantidad de tRNA para varias proteínas del músculo esquelético, entre las que se encuentran: el mRNA para la miosina de cadena ligera; el mRNA de la α-actina y el inhibidor de proteasas. Los agonistas adrenérgicos beta pueden incrementar el flujo sanguíneo a ciertas regiones del cuerpo. Este aumento permite el proceso de hipertrofia en el músculo esquelético al transportar mayores cantidades de sustratos y fuentes de energía para la síntesis proteínica.

Efectos en la grasa corporal

Los agonistas adrenérgicos beta disminuyen la cantidad de grasa de la canal e inducen un efecto de reparto de ella. Se ha demostrado *in vitro* la degradación e inhibición de la síntesis de triacilglicéridos en los adipocitos y de los ácidos grasos. En algunos casos, después de la administración prolongada de un agonista, el tejido adiposo de los animales presenta aumento de la actividad lipolítica, decremento de la actividad lipogénica, o ambas cosas. El ascenso de la concentración plasmática de ácidos grasos no esterificados, después de la administración de un agonista adrenérgico beta, confirma la actividad lipolítica que ocurre.

Fenetanolaminas

El uso de agonistas adrenérgicos beta se ha incrementando con el fin de mejorar el rendimiento en canal de los animales de consumo. Clenbuterol, zilpaterol y ractopamina pertenecen al grupo de las fenetanolaminas. Como se mencionó, son muy similares a las catecolami-

nas naturales del organismo (adrenalina y noradrenalina). Tanto el clenbuterol como todos los agonistas adrenérgicos beta muestran importantes diferencias en su actividad intrínseca, lo cual se debe a la sustitución de grupos en su molécula, con lo que se presenta un comportamiento farmacocinético diferente; p. ej., cambia su capacidad de distribución y permanencia en el organismo, lo cual determina la magnitud del efecto del agonista y la persistencia de residuos en los tejidos animales. Tienen pKa de por lo menos 8.5 y generalmente superior a 10. Son insolubles en solventes orgánicos a pH fisiológico y la mayoría son solubles en agua o metanol. Es importante destacar el hecho de que aun cuando un fármaco sea tóxico, perjudicial o deje residuos en los tejidos animales por largos periodos, esto no necesariamente se aplica a todos sus análogos. En el caso de las fenetanolaminas, las sustituciones en el anillo aromático son importantes para obtener una actividad biológica definida, un modo de acción diferente o efectos totalmente distintos. El problema del uso ilegal del clenbuterol, aún con dosis terapéuticas, se centra en los riesgos que para el consumidor representa la ingestión de productos de origen animal contaminados con este fármaco. Las características farmacológicas del clenbuterol no son compartidas en su totalidad por todos los análogos agonistas adrenérgicos beta cuya comercialización se ha autorizado, como en la ractopamina o el zilpaterol, ya que son potentes broncodilatadores, pero su acción vasoactiva o cardioactiva es mucho menor que la del clenbuterol y aun que la del salbutamol por ejemplo, la actividad cardioestimuladora del clenbuterol es aproximadamente 2 000 veces superior a la del zilpaterol.

Tiempo de retiro. La concentración máxima de residuos de un fármaco y sus metabolitos (MRL = m*aximal* r*esidue* l*imit*) en tejidos o en leche se calcula a partir de la ingesta diaria admisible (ADI = a*dmisible* d*aily* i*ntake*), utilizando como factor de alimento diario ingerido un total de 300 g de carne, 300 g de grasa, 300 g de vísceras, 2 huevos y un litro de leche. Para el caso del clenbuterol, el zilpaterol y la ractopamina, el fármaco original es el residuo marcador y constituye el único residuo de importancia sanitaria, por lo que se considera a lo encontrado como el 100% de los residuos totales en músculo, grasa y leche y 60% de los residuos totales en hígado y riñón de bovinos.

Clenbuterol. El clenbuterol es un fármaco agonista beta al cual se le considera un potente broncodilatador, anabólico y agente lipolítico en muchas especies. También se le denomina agente de reparto; fomenta la producción de proteína y reduce la de grasa. En el ámbito internacional está prohibido su uso como promotor del crecimiento. Sin embargo y como consecuencia de que se obtienen importantes ganancias en el rendimiento en canal, se sabe de su uso clandestino en el ganado de engorda y otras especies. Los efectos del clenbuterol en todas las especies son reducción de la grasa corporal e incremento en la calidad de la carne.

No altera la calidad de la leche, pero tampoco es un promotor importante de su producción. Al administrar una dosis de 10 µg/kg de clenbuterol a vacas, se detecta una concentración de 3-9 ng/ml en leche.

Indicaciones y dosis. BOVINOS DE CARNE: como promotor del crecimiento: 0.8 µg/kg, pero no es raro que los productores administren al ganado bovino de cinco hasta 10 veces la dosis mencionada con el fin de aumentar su efecto, pero el incremento en el rendimiento de la canal no es lineal con el incremento en la dosis; en todo caso, afecta el bienestar del animal y puede afectar su salud, por lo que esta práctica no es justificable y el razonamiento es más bien primitivo.

POLLOS DE ENGORDA: 1 mg/kg en el alimento produce una ganancia de peso variable de 10-14 g/ave al final del ciclo y una eficacia alimenticia de 1.03 (kilogramos ganados/kg de alimento consumido) y aumento de proteína en un 1.02%. Se ha usado en pollos de engorda a razón de 0.25 mg/kg de alimento y los resultados a los 15 y 35 días revelan un incremento en el peso del 3.6% y disminución en el consumo de alimento en un 0.4%, en comparación con el grupo control e incluso al compararlos con un grupo tratado con virginiamicina a razón de 10 mg/kg de alimento.

Efectos adversos. Es necesario lograr una mezcla homogénea de estos fármacos para evitar toxicosis aguda en los animales. Su tratamiento requiere de mucho cuidado, debido al estrecho margen terapéutico.

La ingestión de productos cárnicos provenientes de animales tratados con clenbuterol y en los que no se aplicó un tiempo de retiro adecuado produce efectos que resultan un tanto peligrosos para el ser humano, debido a que este fármaco estimula el sistema cardiovascular. Su uso inapropiado representa un acto ilegal. Hasta el momento no existen informes en los que se documenten muertes. Es importante señalar que sólo en el caso del clenbuterol se han documentado los siguientes efectos derivados de la ingesta del fármaco presente en productos de origen animal: adormecimiento de las manos, temblores musculares, nerviosismo, dolor de cabeza y dolores musculares. En sobredosis agudas extremas (no derivadas de la ingesta de productos con residuos del fármaco sino como resultado de una sobredosis accidental o de productos farmacéuticos de la línea humana que contienen clenbuterol) se acentúan la taquicardia, el adormecimiento, el nerviosismo, los temblores, y puede haber necrosis del miocardio por decremento de la perfusión a causa del acortamiento de la diástole, etapa en la que se lleva a cabo la irrigación del miocardio por las coronarias.

Tiempo de retiro. El valor de la ingesta diaria admisible (*admisible daily intake,* ADI) de clenbuterol es de

0.04 μg/kg/día, lo que equivale a 2.4 μg/día para una persona de 60 kg (0.04 × 60 = 2.4). Para llegar al valor de ADI, previamente se determinó para el clenbuterol el denominado nivel de no efecto (*no effect level*, NOEL) del compuesto en 2.4 μg por día. El valor de la ADI por seguridad adicional se reduce a 250 ng/día (aproximadamente 10 veces menos); esto es, 4.1 ng/kg/día, considerando una persona de 60 kg. Si se toman como ingesta 2 kg de productos cárnicos y grasa por día, entonces el valor de MRL será equivalente a 125 ng/kg de alimento (125 ppb); esto es, cada kg de producto de origen animal puede contener 125 ng de clenbuterol activo y no se presentarán reacciones adversas en personas. El Codex Alimentarius de la FAO aún no ha determinado cuál es la MRL (*concentración máxima de residuos*) para el clenbuterol. Es claro que al definirlo se acepta tácitamente que puede utilizarse, lo que implicaría un riesgo para el consumidor, en virtud de que en muchos países aún no se tienen sistemas de seguimiento de los residuos en rastro, ni hay penalizaciones concretas bien definidas para aquellos veterinarios y productores responsables de llevar al rastro animales que no hayan observado el periodo de retiro adecuado. Sin embargo, como punto de partida, el Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios recomendó los siguientes MRL de clenbuterol para bovinos: 0.2 μg/kg en músculo y grasa; 0.6 μg/kg en hígado y riñones y 0.05 μg/L de leche. A partir de estos valores de MRL, la ingesta diaria máxima sería de 0.235 μg, sobre una base de consumo diario de alimento de 300 g de músculo, 100 g de hígado, 50 g de riñón y grasa y 1.5 L de leche.

Con el fin de tener un mejor control sobre el uso ilegal de este fármaco, se han desarrollado varios métodos analíticos utilizando diversas muestras de tejido como hígado, riñón, músculo y líquidos corporales como plasma, orina y bilis.

En un estudio realizado por Sauer y col., se administró clenbuterol por VO a una dosis 10 veces mayor que la terapéutica (10 μg/kg/12 h/21 días) en becerros Holstein-Friesian y se determinaron las principales variables farmacocinéticas y el patrón de eliminación de los residuos en los órganos y tejidos habituales, así como en varios compartimientos del ojo y líquidos corporales. Se determinaron residuos a las 6 h y a 1, 2, 4, 8 y 16 días de terminado el tratamiento. Las concentraciones del clenbuterol a partir del segundo día del retiro fueron más elevadas en el hígado que en riñón, bilis y orina. Sin embargo, las concentraciones en coroides/retina, fueron 10 veces mayores que en el hígado en todos los muestreos. Asimismo, los tejidos del ojo con mayores concentraciones de clenbuterol fueron, de más a menos: coroides, retina, córnea, esclerótica, humor acuoso y humor vítreo. Dado el peso de estas estructuras, es absurdo pensar que su acumulación a este nivel puede representar un peligro real. Sin embargo, su acumulación en retina y coroides puede ser útil para proporcionar información relevante sobre el uso del clenbuterol en animales enviados a rastro. Con base en el criterio de cero residuos se menciona un tiempo de retiro de 30 días, cuando se utiliza una dosis convencional para mejorar el rendimiento en canal. Sin embargo, no se tiene otro tiempo establecido cuando se utilizan otras dosificaciones.

El uso del clenbuterol conlleva peligros si no se respetan los largos periodos de retiro (más de 30 días), en particular si se utilizan dosis excesivas de este agente con el ánimo de incrementar ganancias o por mal manejo del principio activo en premezclas mal diseñadas farmacéuticamente, pero este criterio no es aplicable al zilpaterol ni a la ractopamina. Sólo a los residuos generados por el clenbuterol se les ha asociado con algunos incidentes de intoxicación en seres humanos que consumieron subproductos contaminados, pero no se han documentado casos letales.

Como se mencionó, el clenbuterol es un fármaco que se presta a mal uso por la interacción entre su eficacia promotora del rendimiento productivo y su baja velocidad de depuración. No obstante, es justo aclarar que el clenbuterol no es especialmente peligroso para el ser humano; de hecho, se le usa como medicamento broncodilatador en niños y adultos. Los residuos hepáticos del clenbuterol permanecen en un rango de ppb entre los días 16-39 después de terminado el tratamiento (16 μg/kg) y en el rango de ppt hasta 56 días después del retiro, de manera que con un retiro adecuado los residuos de clenbuterol dejan de ser un peligro.

Por otro lado, existe la preocupación de que los hábitos alimentarios del mexicano lo hagan más susceptible a padecer una sobredosis de alguno de los agentes adrenérgicos beta en uso. Es poco probable que se observe efecto alguno aun si se sobredosifica a los animales. Sin embargo, en el caso del clenbuterol, sí es posible inducir algunos efectos colaterales en el consumidor si no se respetan los tiempos de retiro señalados de cuando menos 30 días. En este sentido, el hígado es el órgano más peligroso, y aunque la concentración en ojo es muy elevada, es realmente improbable que alguien consuma la cantidad necesaria de estos órganos para lograr una dosis peligrosa. Pese a ello, es claro que el uso ilegal del clenbuterol está relacionado estrechamente con residuos que sobrepasaran en gran medida las MRL. Si bien es cierto que las concentraciones más altas de clenbuterol se encuentran en ojo, pelo o plumas y que además su acumulación es más alta en el tejido ocular pigmentado o en el pelo pigmentado (más que en el tejido adiposo), ni el pelo ni la pluma se consumen como alimento, y el peso de la retina hace muy difícil que se le considere un tejido problema. Finalmente, el clenbuterol podría utilizarse de manera responsable para fines de promoción del rendimiento productivo si se definieran con exactitud las dosis, formas de dosificación y formulación farmacéutica correctas que garantizaran la eficiencia de

mezclado; además, se requeriría reestructurar las normas para detallar y hacer respetar el tiempo de retiro, y se deberían realizar seguimientos en rastro de los niveles de residuos en los productos finales (p. ej., ojo).

Ractopamina. La ractopamina es un adrenérgico beta que incrementa la retención de nitrógeno y la síntesis proteínica, generando una masa muscular deseable en una canal; promueve la lipólisis, suprime la lipogénesis e incrementa la ganancia de peso y la conversión alimenticia. Debido a los cambios en su estructura química y a su farmacocinética, los efectos en el animal difieren de los de otros agonistas beta. Se considera poco tóxico para el ser humano, y se utiliza principalmente en cerdos.

Farmacocinética. Al administrarse por VO se absorbe rápidamente. Se biotransforma por glucuronidación hepática y no es sustrato para las catecol-*O*-metil-transferasas tisulares (COMT). En cerdos tiene biodisponibilidad del 88%. Farmacológicamente es tan débil que se biotransforma y depura con rapidez; tanto, que es imposible considerar que induzca efectos cardiovasculares adversos o de otra índole, aun consumiendo productos de origen animal provenientes de bovinos y cerdos en los que no se hubiera guardado ningún periodo de retiro.

Indicaciones y dosis. La ractopamina incrementa la GDP, mejora la conversión alimenticia, incrementa el rendimiento en canal, genera carne magra, disminuye el desecho de compuesto activo en heces y no altera la calidad de la carne en cuanto a sabor, color, textura y marmóreo. Se utiliza en cerdos y se menciona que la raza no afecta su eficacia. Es un fármaco aprobado por la FDA, pero su uso debe evaluarse en cuanto al costo-beneficio que se obtiene de éste, porque si bien es cierto que la canal puede ser de buena calidad, el costo por tratamiento suele ser elevado, además de que se requiere incrementar la cantidad de aminoácidos en la dieta suministrada; por ejemplo, se recomienda adicionar 6.5 g de lisina digestible/cerdo/día. Los niveles de energía se mantienen, y se recomienda suplementar con vitaminas y minerales. Cuando se adiciona ractopamina en dietas pobres, la respuesta es limitada. Al comenzar el tratamiento los resultados son notables, en especial en las dos primeras semanas.

Efectos adversos. No se han documentado efectos tóxicos de la ractopamina ni del zilpaterol en bovinos sobredosificados, y por supuesto menos aún en el ser humano, ya que estos productos son de uso veterinario exclusivo y a la fecha no se han informado efectos tóxicos por la ingesta de productos cárnicos derivados del uso de estos agentes.

Tiempo de retiro. Para el caso de la ractopamina, la ADI por vía IV es 230 veces mayor que la del clenbuterol, calculado este último a partir de su administración por VO y considerando una biodisponibilidad de 100%. En otras palabras, se pueden administrar 57.5 µg de ractopamina por vía IV para obtener un nivel de no efecto (NOEL) similar al del clenbuterol. Pero si se considera una biodisponibilidad de 60%, entonces se requerirá aún más ractopamina para lograr un NOEL similar al del clenbuterol. En el caso de la ractopamina, con un tiempo de retiro denominado "cero" (que en realidad es de 12 h), se ha informado que los residuos en hígado son ≤0.013 ppm. Este valor es inferior a la MRL, que es de 0.15 ppm. Es importante añadir que se cuenta con algunas formas de detectar residuos en muestras biológicas. Se ha calculado que en tan sólo 24-48 h se reducen las concentraciones de ractopamina y sus metabolitos a niveles inferiores a la ADI, y es la conjugación glucurónida la principal forma de biotransformación. Sin embargo, durante la medicación con ractopamina se encuentran en la orina concentraciones de 44-473 ng/ml y se les sigue detectando hasta dos semanas después de haber finalizado la medicación. A pesar de esto último la FDA le ha concedido un tiempo de retiro de cero días en virtud del NOEL tan alto que se ha derivado de los estudios de toxicidad.

Zilpaterol. Su nombre químico es (+/–)-*trans*-4,5,6,7-tetrahidro-7-hidroxi-6-(isopropilamino)imidazol (4,5,1-jk)-(1)-benzazepín-2-(1H)-1-clorhidrato. Tiene peso molecular de 297.8 Da y su fórmula condensada es $C_{14}H_{19}N_3O_2HCl$.

Farmacodinámica. Actúa sobre los receptores β_2. Tiene intensa actividad adrenérgica beta, al mejorar el depósito y la distribución de las masas musculares en los animales tratados.

Farmacocinética. Es muy hidrosoluble, tiene buena absorción y se elimina rápidamente por la orina. Su biodisponibilidad es de 50% y su principal metabolito es un desisopropilado. Los órganos blanco son hígado y riñón, y los que presentan menores concentraciones son músculo y tejido adiposo.

Indicaciones y dosis. Se menciona que mejora la GDP y la conversión alimenticia, sin modificar el consumo de materia seca. Los novillos que reciben zilpaterol en el alimento muestran mejores GDP y conversiones alimenticias. La dosis con la que se observan los mejores resultados es de 0.15 mg/kg/30 días.

Efectos adversos. En ratas, cuyos y perros no produce efectos teratógenos.

Somatotropina bovina (STB)

Desde 1955, Bromb y Hand lograron un aumento del 50% en la producción de leche administrando somatotropina bovina durante 12 semanas. Pero no fue sino hasta 1981 cuando su producción resultó comercialmente viable, gracias a la ingeniería genética. La somatotropina bovina es un hormona polipeptídica proveniente

de las células acidófilas o somatotrópicas y está formada por 191 aminoácidos. Su fórmula condensada es $C_{976} H_{1\,533} N_{265} O_{286} S_8$; $C_{987} H_{1550} N_{268} O_{291} S_9$; $C_{978} H_{1\,537} N_{265} O_{286} S_9$; $C_{1\,020} H_{1\,596} N_{274} O_{302} S_9$. Es un promotor del crecimiento y galactopoyético.

Efectos

Tiene los siguientes efectos anabolizantes:

- Aumenta la fijación de N y el reparto de nutrimentos para el crecimiento y la producción láctea.
- Incrementa la oxidación de ácidos grasos.
- Preserva la proteína corporal.
- Inhibe el transporte de glucosa al interior de las células (efecto diabetógeno) y facilita la división celular y el crecimiento óseo.

El aspecto más importante de la somatotropina bovina en nuestros días no es conocer sus efectos, sino disponer de ella industrialmente a través de la ingeniería genética recombinante utilizando DNA de *Escherichia coli*, con la que se obtiene un producto idéntico que se denomina somatotropina bovina recombinante (STBr).

En la actualidad se estima que con el uso adecuado de la somatotropina bovina se puede incrementar la producción de leche de 6 a 25% en vacas con potencial genético, siempre y cuando se ajuste su aporte nutricio. Al parecer, la somatotropina bovina no sobreestimula los mecanismos fisiológicos, sino que incrementa la producción de leche en vacas genéticamente superiores en condiciones óptimas de nutrición y manejo y sin estrés calórico. De hecho, se sabe que el ganado Jersey es más sensible al estrés calórico cuando se le inyecta somatotropina bovina. Así, si a una vaca se le exige la producción de más leche y no se le complementa con mayor cantidad de sustancias energéticas en el alimento, se tendrá que recurrir a otras fuentes de energía para la producción, castigando quizá el rendimiento reproductivo o inmunitario, con la consecuente aparición de un estado patológico. Este desequilibrio entre exigencia productiva y aporte energético en un ambiente con o sin estrés puede explicar las grandes diferencias entre los datos logrados en distintos sitios y entre diversos autores, así como la mayor tendencia al desecho, después de estrés o de cuatro ciclos, de vacas sometidas a explotación intensiva con somatotropina bovina.

En cuanto al balance mineral poco se sabe, pero se han detectado valores séricos altos de calcio y fósforo con escaso significado clínico. Se reduce el hematócrito, pero en apariencia sin anemia, ya que la causa es una mayor producción de plasma con respecto a los eritrocitos.

Farmacodinámica

La somatotropina bovina induce la síntesis de los factores de crecimiento insulínico (IGF-1 e IGF-2) en el hígado. Estos factores tienen receptores específicos en la glándula mamaria que inducen lactogénesis, estimulando la utilización de los recursos orgánicos para la producción de leche y no para el crecimiento o la engorda. Por tanto, las vacas pueden perder peso durante el principio de la terapéutica, lo cual tiende a estabilizarse al aumentar el consumo de alimento a las cinco o seis semanas de iniciado el tratamiento.

Indicaciones y dosis

Bovinos: se administran 5 mg/día/30 días, iniciando a los 40 días posparto, o bien 50 mg/día durante toda la lactación hasta el secado. El punto medio de estas dosificaciones extremas es de aproximadamente 20-25 mg/día a partir del día 30 de lactación y hasta el sexto mes.

Hay que enfatizar que este producto no es la panacea de la producción, y que en manos inexpertas puede resultar perjudicial para la salud de los animales.

Efectos adversos

Un aspecto de gran importancia en la evaluación de la somatotropina bovina es la incidencia de mastitis. Existen dos puntos de vista contradictorios:

a) Que aumenta la tasa de mastitis y las cuantificaciones de células somáticas.
b) Que no tiene efecto sobre la tasa de mastitis.

Aún no se inclina la balanza por alguno de estos criterios, y como suele suceder en fenómenos biológicos multifactoriales como la mastitis, la respuesta no se encuentra únicamente con el análisis de un solo factor, como es en este caso la somatotropina bovina.

Se ha discutido mucho acerca de la posibilidad de que la somatotropina bovina aumente la tasa de enfermedades de diversa índole. Esto es aún materia de controversia, aunque con las nuevas investigaciones se tiende a creer que la influencia negativa es mínima o imponderable. Por ejemplo, se ha visto que la somatotropina bovina no afecta los valores de las hormonas de estrés como la adrenocorticotrópica (ACTH) y los corticosteroides; no obstante, sí aumenta el efecto lipolítico de la adrenalina, que se encuentra alto al inicio de la lactación. Al parecer la somatotropina bovina no altera las funciones reproductivas. Su influencia es poco importante sobre los valores séricos de progesterona y estrógenos.

No parece aumentar la incidencia de enfermedades metabólicas, pero se puede decir que aún es muy pronto para asegurar esto de manera categórica. No se afectan

las funciones hepáticas y renal estudiadas mediante valores de urea y creatinina, transaminasa glutámico-oxalacética (TGO), transaminasa glutámico-pirúvica (TGP) y fosfatasa alcalina.

Tiempo de retiro

No deja residuos tóxicos para el ser humano, ya que la somatotropina bovina es una proteína que como otras sigue las vías normales de digestión en el ser humano. No obstante, esta afirmación no puede ser categórica, y se recomienda una evaluación más detallada sobre el posible efecto de la somatotropina bovina en las vías GI del ser humano, lo cual reviste gran dificultad técnica.

Probióticos

Los probióticos son cultivos de microorganismos vivos (bacterias, hongos y levaduras) que actúan directa o indirectamente sobre bacterias patógenas gramnegativas en el tubo digestivo.

Farmacodinámica

Los probióticos actúan principalmente por competición física o de nutrimentos, por producción de ácidos, por secreción de bacteriocininas o por inmunidad cruzada.

Algunos probióticos son sensibles a los antibióticos durante los tratamientos que se aplican a los animales y también son sensibles a temperaturas altas durante la peletización, excepto algunos que reciben un procesamiento previo para resistirla.

Indicaciones

Los principales géneros utilizados en cultivos puros o mezclas de probióticos son *Aspergillus, Bacillus, Bacteroides, Lactobacillus, Saccharomyces,* etcétera.

21 Vitaminas

Este capítulo comprende:

- **Vitamina A**
  - Propiedades
  - Deficiencias y requerimientos
- **Vitamina D**
  - Vitamina D_1
  - Vitamina D_2 (ergocalciferol)
  - Vitamina D_3 (colecalciferol)
  - Vitamina D_4 (dihidroergocalciferol)
  - Deficiencias y requerimientos
- **Vitamina E (alfa-tocoferol)**
  - Propiedades
  - Deficiencias y requerimientos
- **Vitaminas del complejo B**
  - Vitamina B_1 (tiamina)
  - Vitamina B_2 (riboflavina)
  - Vitamina B_3 (niacina)
  - Vitamina B_5 (ácido pantoténico)
  - Vitamina B_6 (piridoxina)
  - Vitamina B_8 (biotina)
  - Vitamina B_9 (ácido fólico)
  - Vitamina B_{12} (cianocobalamina)
  - Colina

Vitamina A

La vitamina A es liposoluble. Ayuda a la formación y el mantenimiento de dientes, tejidos blandos y óseos, membranas mucosas y piel. Se le conoce también como retinol, ya que genera pigmentos necesarios para el funcionamiento de la retina. Tiene un cometido importante en el desarrollo de una buena visión, en especial en luz tenue. También se requiere para la reproducción eficiente (pero no se aconseja suplementar) y la lactancia. En la naturaleza los betacarotenos, que tiene propiedades antioxidantes, son precursores de la vitamina A. En ensayos clínicos no se han demostrado las propiedades antioxidantes de dosis elevada de la vitamina A o sus precursores, debido a que la sobredosis está asociada con una mayor incidencia de cáncer y enfermedades cardiovasculares. La vitamina A no debe ser consumida durante el embarazo en cantidades superiores a los requerimientos, porque es embriotóxica (malformaciones en SNC y corazón).

Propiedades

La vitamina A tiene fórmula condensada $C_{20}H_{30}O$ y composición elemental C 83.86%; H 10.56%; O 5.59%. Es un alcohol poliénico isoprenoide que se conoce también con otros nombres como retinol, axeroftol, biosterol, vitamina antixeroftálmica y vitamina antiinfecciosa (fig. 21-1).

Del retinol derivan los ésteres de retinol (forma en la que se deposita) y, por oxidación el retinal y el ácido retinoico (fig. 21-2). El 11-*cis*-retinal (fig. 21-3) tiene una participación decisiva en el proceso visual.

En los alimentos de origen animal, la vitamina A se presenta en su mayor proporción en la parte lipídica como retinol esterificado con ácido palmítico. En los vegetales y en algunos organismos marinos se encuentran los carotenoides, como el β-caroteno (fig. 21-4), pigmento amarillo constituido por dos moléculas de retinal unidas en el extremo aldehído de sus cadenas de carbono.

Debido a un metabolismo ineficiente, el β-caroteno tiene sólo un sexto del potencial biológico del retinol. El licopeno es también un carotenoide que se encuentra en el tomate y la fruta madura y no se convierte en vitamina A pero sí tiene función antioxidante.

Los carotenoides son convertidos en vitamina activa en el hígado. La vitamina A se extrae del hígado de pescado, donde se encuentra en forma esterificada. Es prácticamente insoluble en agua o glicerol; es soluble en alcohol, metanol, cloroformo, éter, grasas y aceites. La luz ultravioleta la inactiva y sus soluciones presentan una fluorescencia verde. La vitamina A en alcohol es sensible a la oxidación del aire, pero en soluciones oleosas es muy estable. Los ésteres de la vitamina A son más estables a la oxidación. Un mol de β-caroteno genera un mol de vitamina A. La generación de vitamina A a partir de β-carotenos requiere degradación del β-caroteno. Una UI de β-caroteno es igual a 0.64 μg, mientras que una UI de vitamina A equivale a 0.26 μg de vitamina A alcohol. O visto de otra forma, una UI provee la actividad tipo vitamina A de 0.3 μg de todos los transretinoles. Un miligramo de caroteno es equivalente a 400 UI de vitamina A . Su uso en veterinaria se limita al de factor nutricional.

La vitamina A (retinol) es indispensable para el crecimiento adecuado de los animales en desarrollo, para la protección y regeneración de mucosas y piel, así como para visión, reproducción, integridad del tracto urogenital y de vías respiratorias altas. Debe administrarse a los animales durante el periodo de crecimiento, etapa en la cual los requerimientos vitamínicos son más altos (preñez y lactación). Su presencia en los alimentos sin suplementación adicional tiene un efecto positivo en el decremento de los porcentajes de mortalidad en animales recién naci-

Fig. 21-2. Fórmula estructural del ácido retinoico.

Fig. 21-1. Fórmula estructural de la vitamina A.

Fig. 21-3. Fórmula estructural del 11-*cis*-retinal.

Fig. 21-4. Fórmula estructural del ß-caroteno.

dos. Tiene influencia sobre los depósitos de glucógeno hepático y en el metabolismo lipídico, principalmente en la síntesis de colesterol. Interviene en la regulación del sistema inmunitario, pues aumenta la eficacia citotóxica de los linfocitos T y de las células NK e inhibe la apoptosis. Junto con las apoproteínas, el retinol crea la coloración fotosensible en los ojos. Tiene la capacidad de capturar radicales de oxígeno libre y también radicales hidroxilo y peróxido. El retinol se une a las lipoproteínas HDL y LDL. Protege la piel de daños por fotosensibilidad. La falta de vitamina A provoca problemas de esterilidad y decremento de la capacidad reproductiva, en general de todas las especies, así como defectos de la visión. Es común dar dosis preventivas de vitamina A durante los periodos de invierno, y se menciona que entre las especies destinadas a la producción, los que más necesitan suplementos de vitamina A son los ovinos. La vitamina es transportada por la sangre, se une a los quilomicrones y se deposita en el hígado, donde se libera conforme se va requiriendo. Unida a un radical glucurónido se elimina con la bilis. Los carotenoides se encuentran en altas concentraciones en los forrajes verdes de buena calidad y en muy bajas concentraciones en forrajes maduros, granos y residuos de diversas cosechas; se van perdiendo en los granos almacenados por largos periodos.

Deficiencias y requerimientos

Uno de los primeros signos de deficiencia de vitamina A es el decremento de la visión nocturna en todos los animales deficientes. Cuando el ganado vacuno tiene una ligera deficiencia de esta vitamina el pelo se torna áspero y se descama la piel; si la deficiencia persiste se manifiesta por problemas oculares, ablandamiento de la córnea, pérdida de su transparencia y humedad excesiva. Son desenlaces posibles ceguera en terneras, esterilidad en animales de cría y abortos o nacimiento de crías muertas, débiles o ciegas en vacas gestantes. En deficiencias menos graves las crías nacen con pocas reservas de vitamina A y ello se resuelve con el calostro, que brinda grandes cantidades de vitamina A. En becerros la deficiencia de vitamina A se manifiesta por debilidad, ceguera, bajo porcentaje de sobrevivencia en recién nacidos, problemas respiratorios y pobre ganancia de peso. Por fortuna los carotenos se encuentran en altos porcentajes en forrajes verdes de buena calidad y el hígado de los rumiantes es capaz de almacenar vitamina A, por lo que no es necesario en muchas ocasiones la suplementación. Una aplicación de 1 000 000 UI basta para cubrir las necesidades por un mínimo de dos meses en animales lactantes y en crecimiento. En animales adultos los requerimientos van de 30 000 a 50 000 UI, dependiendo de talla, etapa de producción y producción láctea. En cerdos los casos de ceguera y xeroftalmía (ceguera nocturna) pueden llegar hasta camadas deformes o ciegas; en los casos menos graves sólo se manifiesta como disminución del apetito y el crecimiento. Cuando las aves son alimentadas con dietas pobres en vitamina A, la mortalidad se eleva en grado considerable, se retrasa el crecimiento y los animales están débiles y presentan paso vacilante. En animales de postura disminuyen la producción de huevos y la incubabilidad. En aves es más común la deficiencia de esta vitamina que en cualquier otra especie.

En los equinos, los requerimientos diarios de vitamina A por kg de peso son de 40 UI (12 μg aproximadamente); sin embargo, se menciona que la ingesta diaria debe ser de 30 UI para toda clase de caballos y de 60 UI para yeguas preñadas pero a partir de alimento de calidad. Cuando la concentración de nitratos en los alimentos es alta se deberá aumentar la suplementación de vitamina A. En animales adultos la deficiencia de esta vitamina puede conducir a ceguera nocturna; los caballos apalusa son más susceptibles a este problema. También se presentan hiperqueratinización de la córnea, anorexia, crecimiento deficiente, alteraciones respiratorias, problemas reproductivos y debilidad general, e incluso esta avitaminosis se ha relacionado con algunas formas de convulsión en animales jóvenes o defectos de la ambulación.

Vitamina D

Existen dos tipos de vitamina D: ergocalciferol (vitamina D_2) y colecalciferol (vitamina D_3). Las vitaminas D_2 y D_3 se forman por irradiación ultravioleta de los esteroides

ergosterol y 7-deshidrocolesterol. El ergosterol se produce en los vegetales y el 7-deshidrocolesterol en los animales. La función principal de la vitamina D es estimular la absorción de calcio. Es convertida en el hígado a 25-hidroxicolecalciferol (25-OH-D), que a su vez es convertido en el riñón en 1α,25-hidroxicolecalciferol [$1\alpha,25(OH)_2D_3$]; esta última es la forma activa de la vitamina D, la que estimula la síntesis de la proteína transportadora de calcio necesaria para la absorción eficiente de éste. También interviene en la absorción del fósforo. La capacidad del cuerpo de almacenar esta vitamina es menor que la de acumular vitamina A. La vitamina D se almacena principalmente en el hígado, pero también se encuentra en pulmones, riñones y otros órganos. Promueve el crecimiento y la formación de los dientes, es un eficiente inmunomodulador y ejerce une efecto positivo en metabolismo, estado de salud y fertilidad; su suplementación es necesaria en hembras gestantes, animales en lactación o lactantes y en animales en desarrollo. Las hipovitaminosis generalmente se manifiestan como bajo crecimiento, raquitismo, osteomalacia, osteoporosis, defectos en la dentición, tetania, etc., que se pueden prevenir con tratamientos profilácticos tanto en animales jóvenes como durante los periodos de otoño e invierno en animales adultos.

Vitamina D_1

Su fórmula condensada es $C_{56}H_{88}O_2$ y su composición elemental es C 84.79%; H 11.18%; O 4.03%. Se encuentra en cristales parecidos a los de la acetona, en una proporción 1:1 de compuesto de lumisterol y vitamina D_2.

Vitamina D_2 (ergocalciferol)

La vitamina D_2 (fig. 21-5), con fórmula condensada $C_{28}H_{44}O$, es una forma sintética de la vitamina D. Se obtiene a partir del ergosterol por irradiación ultravioleta en un solvente no polar. El metabolito polar biológicamente activo de la vitamina D_2 es el 25-hidroxiergocalciferol, el cual es 1.5 veces más activo.

Su forma cristalizada es parecida a la de los prismas de acetona y es insoluble en agua. Esta vitamina es soluble en solventes orgánicos comunes. Un mililitro de acetona disuelve 0.0695 g a 7°C y es ligeramente soluble en aceites vegetales. Las soluciones comerciales se elaboran con propilenglicol o aceite de ajonjolí.

Los cristales de vitamina D_2 tienen la potencia de 40 UI de vitamina D/µg. Su comportamiento en almacenaje es igual que el de la vitamina D_3.

Vitamina D_3 (colecalciferol)

La vitamina D_3 (fig. 21-6), con fórmula condensada $C_{27}H_{44}O$ y composición elemental C 84.31%; H 11.53%; O 4.16%, se requiere para mediar la absorción eficiente del calcio en el intestino, fijar el calcio en hueso y tal vez favorecer el uso del calcio en la actividad muscular. Usualmente actúa como hormona precursora, ya que requiere dos estados de metabolización antes de alcanzar su forma hormonal activa: a) 25-hidroxicolecalciferol y b) 1α,25-dihidroxicolecalciferol.

Su forma cristalizada es de agujas delgadas de acetona diluida. Es prácticamente insoluble en agua, soluble en solventes orgánicos y un poco soluble en aceites vegetales. Se oxida e inactiva en contacto con la humedad del aire en pocos días. El deterioro de los cristales puros de vitamina D_3 ocurre después de un año de almacenamiento en envases ámbar a temperatura de refrigeración. En cambio, la vitamina D_2 se conserva sólo nueve meses bajo las mismas condiciones. Se estima que la vitamina D_3 es aproximadamente igual de eficaz que la D_2 en seres humanos y ratas para fijación de calcio.

Fig. 21-5. Fórmula estructural de la vitamina D_2 (ergocalciferol).

Fig. 21-6. Fórmula estructural de la vitamina D_3 (colecalciferol).

Vitamina D_4 (dihidroergocalciferol)

La vitamina D_4 (fig. 21-7), con fórmula condensada $C_{28}H_{46}O$ y composición elemental C 84.36%; H 11.63%; O 4.01%, tiene la forma de pequeñas hojuelas de acetona diluida insolubles en agua y solubles en solventes orgánicos comunes, excepto éter. Es ligeramente soluble en aceites vegetales. Se obtiene del 22,23-dihidroergosterol por irradiación con luz de magnesio.

Deficiencias y requerimientos

En medicina veterinaria solamente se usa la vitamina D_3 por las vías oral, intramuscular o subcutánea en dosis de 500 a 2 000 UI/kg en bovinos, ovinos, caballos, cerdos, conejos y aves.

Las vitaminas D_2 y D_3 se utilizan como aditivos en concentraciones máximas de 2 000 a 5 000 UI/kg, y en lechones y becerros, de 10 000 UI/kg. La "vitamina D activa" se expresa en UI. Así, 1 UI corresponde a 0.025 µg de vitamina D_2 o D_3, equivalentes a 65 pmoles de vitamina D. La vitamina D se requiere para el crecimiento y desarrollo normales en animales jóvenes. Los requerimientos en animales en producción van de 125 a 1 000 UI/kg en alimento, que corresponderían a entre 6 y 46 UI/kg/día. Este compuesto liposoluble es considerado por algunos autores como una hormona o un precursor hormonal esencial para la adecuada regulación de la homeostasis de calcio y fósforo dado su cometido esencial en el aumento de su reabsorción por los túbulos proximales renales y la mineralización ósea. Tanto en seres humanos como en animales, las vitaminas D_2 y D_3 se absorben fácilmente en el intestino delgado y son transportadas a la sangre por el sistema linfático por medio de una proteína transportadora (α-globulina). Ya en el hígado son hidroxiladas a calciferol y 25-hidroxiergocalciferol, que a su vez se convierte en una hidroxilación en los riñones a su forma activa calcitriol o a su forma inactiva, como derivados 24,25-hidroxilo. La hidroxilación de la vitamina D es regulada por la hormona paratiroidea y por las concentraciones plasmáticas de fósforo. En los rumiantes la vitamina D y sus metabolitos son degradados en el rumen, lo que les confiere protección relativa contra la hipervitaminosis.

Cuando se administra una dosis IM de 1 000 UI/kg en ovejas, durante los primeros seis días los valores de vitamina D_3 son de 0.004 a 0.005 µg/ml, y cuando se administra una dosis de 125 000 UI/kg (más de 50 veces la dosis terapéutica), las concentraciones plasmáticas llegan a ser de 0.007-0.008 µg/ml, las cuales disminuyen lentamente a 0.004-0.005 µg/ml a los 15 días posadministración. La DL_{50} es de 42 mg/kg en ratas y ratones y de 80 mg/kg en perros. Entre los signos de intoxicación por sobredosis se distinguen debilidad, anorexia, aumento de los valores séricos de calcio y fósforo, hemorragias, necrosis y mineralización en la mayoría de los órganos. En perros, la administración de 500 y 1 000 µg/kg/día de vitamina D_2 durante siete a 21 días induce neuropatía asociada a hiperpotasemia. En rumiantes la aplicación diaria de 30 millones de UI por siete días (correspondientes a 60 000 UI/kg, 30 veces la dosis recomendada) no induce efectos adversos. Sólo después de administrar por 10, 21 y 30 días se observan lesiones como mineralización en diversos órganos. En cerdos, cuando se aumenta la dosis terapéutica 625 veces se observan signos clínicos como anorexia y poliuria; con 25-125 veces la dosis se observa disminución de la actividad paratiroidea y aumento de los valores de calcio plasmático, y con cinco veces la dosis no se observa ningún tipo de toxicosis. En caballos se han informado casos de hipervitaminosis posteriores a una aplicación semanal por dos meses de 4 millones de UI o suplementaciones diarias de 200 000 UI por varios meses.

CH3
H3C
CH3
CH3
H
CH3
H
CH2
HO

Fig. 21-7. Fórmula estructural de vitamina D_4 (dihidroergocalciferol).

Vitamina E (alfa-tocoferol)

Propiedades

La vitamina E (fig. 21-8), con fórmula condensada $C_{29}H_{50}O_2$ y composición elemental C 80.87%; H 11.70%; O 7.43%, actúa como un antioxidante y participa en el control de radicales libres de los ácidos grasos insaturados en los fosfolípidos y en las membranas celulares. Se le relaciona con el metabolismo de los ácidos nucleicos y los aminoácidos. Interviene en reproducción, actividad muscular, nerviosa y endocrina y en el sistema inmunitario; junto con la vitamina A interviene en la protección de los pulmones contra sustancias contami-

Fig. 21-8. Fórmula estructural de la vitamina E (alfa-tocoferol).

nantes. Se le utiliza a menudo en trastornos reproductivos en novillas, en problemas de distrofias musculares en cerdos y animales jóvenes, en encefalomalacia en aves, en tetania en corderos y en problemas de baja postura o incubación. En la industria farmacéutica se le combina generalmente con selenio y vitaminas A y D. La vitamina E se absorbe en el intestino delgado y se almacena en el hígado.

La vitamina E, también llamada vitamina "antiesterilidad" o factor X, se encuentra ampliamente distribuida en las plantas y en mayores concentraciones (0.1-0.3%) en germen de trigo, maíz, semillas de girasol, aceite de frijol de soya, alfalfa y lechuga. El α-tocoferol se encuentra por lo general junto con los isómeros beta y gamma. También existe en forma de succinato ácido de vitamina E. Existen los polímeros dextro y levo y es un aceite ligeramente viscoso de color amarillo pálido. El alfa-tocoferol natural se cristaliza y es prácticamente insoluble en agua. Se encuentra disuelto en aceites. También es soluble en grasas, acetona, alcohol, cloroformo, éter y otros solventes de grasas. Es termoestable y no se destruye en álcalis en ausencia de oxígeno. Los ácidos no lo afectan hasta los 100°C. Se oxida poco a poco a la intemperie y rápidamente con sales férricas y de plata. Se oscurece de manera gradual con la exposición a la luz.

Se presenta en forma natural como alfa, beta, gamma y delta-tocoferoles o tocotrienoles. El tocoferol es la forma con el valor nutricional más alto. Así, si se le adscribe al alfa-tocoferol un valor de 100, las otras formas tendrán menos actividad de vitamina E; las formas gamma y delta virtualmente tienen cero actividad a pesar de que estructuralmente son muy similares. Esto conduce a las habituales confusiones si se analiza únicamente el tocoferol de manera genérica en los alimentos; lo más importante cuando se analizan es determinar la cantidad de alfa-tocoferol presente. Con base en UI, 1 mg de acetato de dextro-alfa-tocoferol es igual a 1.36 mg de acetato de dextro-levo-alfa tocoferol. Así, el acetato de dextro-levo alfa-tocoferol es el estándar internacional y se define con una actividad de 1 UI/mg. La forma sintética de tocoferol, dextro-levo alfa-tocoferol, tiene potencia de 1.1 UI/miligramo.

Deficiencias y requerimientos

Las funciones de la vitamina E son múltiples. Interactúa con el selenio para reducir el daño celular por radicales de oxígeno libres. La vitamina E previene la degeneración muscular, la encefalomalacia y la diátesis exudativa. Se ha usado empíricamente como promotor de la fecundidad. Tiene un efecto definitivo como antioxidante primariamente de lípidos, y como ya se mencionó se asocia al selenio formando parte del denominado "sistema de defensa antioxidante del organismo". Cuando los ácidos grasos no saturados como el araquidónico, linolénico y linoleico se oxidan, se empiezan a utilizar grasas diferentes a las mencionadas así como la vitamina A. esto predispone a los animales a desarrollar encefalomalacia y distrofia muscular generada por dicha oxidación de "otras grasas". Se ha demostrado que la vitamina E tiene un cometido especial en el almacenaje de la vitamina A, en especial algunos tipos de vitamina E como la administrada en el aceite de hígado de bacalao. Además se ha sugerido que la vitamina E tiene un papel especial en la utilización del oxígeno a nivel celular o como parte de los sistemas enzimáticos respiratorios de las células. Los efectos protectores de la vitamina E se complementan con los del sistema glutatión-peroxidasa y ambos dependen de la presencia de selenio. La existencia de los sistemas antioxidantes evita la formación de peróxido de hidrógeno y otros radicales de oxígeno libres como hidroxilos y aniones superóxido, que son altamente dañinos para los tejidos. La actividad de vitamina E y selenio como antioxidantes es complementada por el ya mencionado sistema de glutatión-peroxidasa, la vitamina C y las funciones antioxidantes de los β-carotenos. El sistema glutatión-peroxidasa puede sustituir las funciones de la vitamina E excepto en el tejido graso.

Uno de los aspectos que se ha destacado de la vitamina E es su potencial inmunoestimulante. El primer informe de un efecto estimulante de la vitamina E sobre la respuesta humoral en especies domésticas correspondió a pollos de engorda, y posteriormente se demostró una actividad superior microbicida de los neutrófilos en animales que tenían una suplementación adecuada de

selenio y vitamina E con respecto a los deficientes. Esto mismo se ha demostrado en cerdos y bovinos en el caso de la mastitis.

Una de las principales deficiencias de esta vitamina se manifiesta como la "enfermedad del músculo blanco"; junto con deficiencia de selenio, se le ha relacionado con el "síndrome del potro temblón" ("*wobbler*") y también se ha demostrado su importancia para proteger contra el estrés oxidativo durante el ejercicio. En términos generales, se puede decir que la miopatía en diversas manifestaciones es la forma más común de enfermedades relacionadas con la deficiencia de selenio y a menudo con la deficiencia de vitamina E. Además son posibles alteraciones vasculares con pérdida de la integridad de los vasos, encefalopatías y mieloencefalopatías, daños de órganos vitales como hígado, riñón y páncreas, alteraciones reproductivas incluyendo disminución de la espermatogénesis, modificación de las funciones ováricas y del desarrollo fetal así como inflamación del tejido adiposo con acumulación de pigmentos insolubles que pueden dar lugar a esteatitis. En particular, la degeneración del músculo esquelético o distrofia nutricional muscular aparece como resultado de una dieta deficiente en vitamina E; los animales afectados pueden presentar debilidad, rigidez extrema y renuencia al movimiento, y son posibles fasciculaciones musculares e incluso recumbencia con incapacidad para incorporarse. Hay elevaciones de los valores de cinasa de creatinina (CK) y de aminotransferasa de aspartato (AST). También la deficiencia de esta vitamina puede generar la "mieloencefalopatía degenerativa equina", cuya fisiopatología es incierta.

No se han identificado efectos tóxicos de la sobredosis o la sobresuplementación de vitamina E; sin embargo, el nivel máximo tolerable de selenio es de 2 ppm y se recomienda un valor de 0.3 ppm. En becerros se ha estimado un rango de 60 a 150 UI/kg/dieta en base seca, mientras que en vacas en producción se menciona que se pueden administrar hasta 40 000 UI/día durante varios meses (lo que corresponde hasta 80 veces la dosis recomendada) sin que se observen signos de intoxicación. Se ha visto que la combinación de vitamina E y selenio reduce la reincidencia de retención placentaria, metritis y quistes ováricos; algunos autores llegan a recomendar una aplicación de 680 UI de vitamina E y 50 mg de Se como selenito de sodio aproximadamente tres semanas antes del parto.

En verracos alimentados con una dieta extremadamente baja en selenio (0.01 ppm) se han detectado concentraciones bajas de espermatozoides, así como un elevado número de alteraciones a nivel de cabeza y cola en éstos. Asimismo, la suplementación de 10 a 20 mg de vitamina E/kg y 0.05-0.1 mg de Se/kg reduce la mortalidad porcina por estrés (incluso estrés calórico), mejora la fertilidad del verraco y aumenta la producción de semen, para un porcentaje de fertilidad de las cerdas inseminadas de 70 y 80%, respectivamente.

Vitaminas del complejo B

Una combinación de vitaminas integra este complejo: tiamina (B_1), riboflavina (B_2), niacina (B_3, nicotinamida o ácido nicotínico), ácido fólico, vitamina B_6 (piridoxina), vitamina B_{12}; también se incluyen biotina, ácido pantoténico (B_5), colina y cianocobalamina (B_{12}). Todas ellas hidrosolubles.

Vitamina B_1 (tiamina)

La vitamina B_1 (fig. 21-9) tiene fórmula condensada $C_{12}H_{17}ClN_4O_5S$ y composición elemental C 47.91%; H 5.70%; Cl 11.79%; N 18.63%; O 5.32%; S 10.66 por ciento.

Propiedades

Consta de un anillo de pirimidina y otro de tiazol, unidos por un puente de metileno. La presencia de azufre y de un grupo amino sirvió de base para su denominación tiamina. También se le conoce como orizamina, vitamina anti-beriberi, antineurítica, torulina, polineuramina, vitamina F y aneurina; este último nombre se refería originalmente a su capacidad de curar o prevenir la polineuritis aviar. Se considera que el contenido total de tiamina en el organismo es de alrededor de 30 mg. La mayor concentración se encuentra en hígado, riñón y corazón, que supera en dos a tres veces la del encéfalo. La tiamina libre representa menos de 5% de la existente en el organismo, mientras que el resto se halla predominantemente en forma de pirofosfato. La tiamina resiste el calor seco. La destrucción es parcial en la cocción a 100°C por breve tiempo. Resulta inestable en soluciones neutras y a la exposición al aire. Se destruye con rapidez en medio alcalino y más lentamente en medio ácido. Se comercializa como clorhidrato y monohidrato: el primero es estable en forma seca y soluciones alcalinas, pero su descomposición aumenta con la temperatura; el segundo es más resistente al calor. Es biosintetizada por microorganismos y plantas y se presenta en tejidos animales. Las fuentes alimentarias incluyen granos enteros, productos cárnicos, hortalizas, leche, leguminosas,

Fig. 21-9. Fórmula estructural de la vitamina B_1 (tiamina).

frutas, cáscara de arroz y levadura. Es convertida *in vivo* a difosfato de tiamina, que es coenzima en la descarboxilación de los alfa-cetoácidos. Es de sabor amargo, y 1 g se disuelve en 1 ml de agua. Es soluble en propilenglicol y prácticamente insoluble en éter, benceno, hexano y cloroformo. Si se expone al aire con humedad promedio absorbe aproximadamente 1 mol de agua, formando hidratos. En forma seca el clorhidrato de tiamina es estable y se mantiene de esta forma durante varios años. En soluciones acuosas se puede esterilizar a 110°C, pero si el pH es mayor de 5.5 se destruye rápidamente. Un gramo de vitamina B_1 equivale a 333 000 UI. Es incompatible con álcalis y fármacos alcalinos como el fenobarbital sódico, y con agentes oxidantes y reductores. Es precipitada por agentes alcaloides, como el yodo. Existen igualmente el monohidrato de tiamina, el cloruro de ácido fosfórico esterificado, la sal de tiamina y el éster de ácido fosfórico de tiamina.

Deficiencias y requerimientos

Resulta esencial para el buen funcionamiento de los sistemas muscular y nervioso. El pirofosfato o difosfato de tiamina (PPT) es la principal forma activa de ésta; la enzima difosfotransferasa de tiamina, dependiente del ATP y presente en encéfalo e hígado, se ocupa de convertirla a su forma activa. Se encuentra solamente dentro de las células e interviene como cofactor enzimático en reacciones del metabolismo:

1) Descarboxilaciones oxidativas, por complejos de enzimas deshidrogenadas mitocondriales, de los alfa-cetoácidos: ácidos pirúvico y alfa-cetoglutárico, así como de los análogos alfa-cetoácidos de leucina, isoleucina y valina. En la descarboxilación oxidativa del ácido pirúvico participa el complejo multienzimático deshidrogenasa de piruvato, que requiere además de tiamina las vitaminas riboflavina, niacina y ácido pantoténico como cofactores. La deficiencia de tiamina no sólo bloquea la conversión del ácido pirúvico a acetil-CoA, sino que afecta la descarboxilación del ácido alfa-cetoglutárico y la transformación de hexosas en pentosas, catalizada por la transcetolasa. Aunque la glucosa es esencial para los organismos animales, el exceso incrementa la concentración de los ácidos pirúvico y láctico, de modo que se altera el funcionamiento celular en su conjunto y compromete el metabolismo energético. En los complejos de deshidrogenasas actúan también como cofactores NAD^+, FAD y coenzima A. La descarboxilación oxidativa del ácido pirúvico tiene lugar en las mitocondrias y resulta esencial para la formación de acetil-CoA y la producción de succinil-CoA en el ciclo del ácido cítrico; además, el acetil-CoA es preciso para la síntesis de lípidos y otras sustancias básicas como la acetilcolina.
2) Transferencia de grupos. Formación de alfa-cetoles catalizada por la transcetolasa. Las reacciones del cortocircuito de las pentosas de fosfato no forman parte directa de la vía glucolítica principal del metabolismo de los glúcidos, pero esta vía es la fuente principal de pentosas para la síntesis de ácidos nucleicos y de NADPH, así como para la biosíntesis de ácidos grasos y otros compuestos.
3) Cofactor de la enzima ciclasa de guanilato. Ésta cataliza la conversión de guanosinmonofosfato (GMP) en guanosinmonofosfato cíclico (GMPc). Este último mantiene abiertos los poros de la membrana celular de los conos y los bastones, con lo cual impide que se produzca la hiperpolarización de la membrana y se ponga en marcha el proceso de transducción, un mecanismo bioquímico determinante, entre otras cosas, de la visión.
4) Cofactor de la sintetasa de acetolactato, enzima que participa en la biosíntesis de los aminoácidos valina y leucina.

En el ser humano, su deficiencia crónica causa daño o deterioro neurológico, beriberi y síndrome de Wernicke-Korsakoff. Su uso veterinario se limita al de factor nutricional. Los forrajes contienen una cantidad importante de tiamina, pero también se produce en el intestino grueso. La levadura seca de cervecería es una fuente rica en tiamina, aunque en la actualidad se puede sintetizar con relativa facilidad. Se piensa que una actividad física aumentada llega a demandar mayores requerimientos de tiamina. Normalmente se considera que granos, oleaginosas y pastos contienen 2-5 mg/kg de materia seca y en términos farmacéuticos 1 UI de tiamina es igual a 1 USP, que a su vez equivale a 3 μg de clorhidrato de tiamina.

La deficiencia de tiamina produce lesiones de los sistemas nervioso y cardiovascular. Las manifestaciones clínicas fundamentales de esta carencia son beriberi, polineuropatía periférica y neuropatía óptica con pérdida bilateral de la visión, escotoma central, fotofobia y lagrimeo. Inicialmente, el estado carencial leve de tiamina puede ser inespecífico y escapar al diagnóstico. Es posible que disminuyan la ganancia de peso y los índices de conversión; con deficiencia más pronunciada hay pérdida de peso, fatiga, insomnio, cefalea y debilidad muscular, todo lo cual conduce, en un plazo variable, a una polineuritis. En las fases tempranas se puede presentar parestesias, entumecimiento y mialgias, que hacen más lenta y vacilante la marcha. Los reflejos tendinosos se exageran y más tarde disminuyen o desaparecen. Posteriormente suele presentarse debilidad muscular, sobre todo en las extremidades, y con frecuencia aparece disfonía por parálisis de los músculos laríngeos. La forma húmeda de deficiencia va acompañada de edema periférico y derrames serosos, aunque también son comunes los trastornos cardiacos en alguna de las etapas del

proceso. Las variedades seca y húmeda constituyen probablemente manifestaciones distintas de la polineuritis, aunque aún no se conoce bien la causa del edema. Grados más acentuados del déficit originan cardiopatías y, en casos graves encefalopatías. La cardiomiopatía aguda y fulminante se acompaña de disnea y palpitaciones. La encefalopatía se caracteriza por alteraciones mentales, parálisis de los músculos oculares y de la mirada, nistagmo, debilidad y marcha atáxica.

No se ha informado de intoxicación con sobredosis de tiamina, aunque se ha sugerido que la administración parenteral de 1 a 2 g de tiamina puede inducir tranquilización, si bien este hecho no ha sido corroborado. En síntesis, es poco factible observar sobredosis de vitamina B_1; en contraste, algunas parasitosis pueden acentuar los requerimientos, por ejemplo las coccidiosis en pollos y las helmintiasis en general.

Hay antagonistas antivitaminas, sustancias orgánicas cuyos efectos biológicos son idénticos a los causados por la falta de una vitamina dada y cuya acción puede ser revertida o neutralizada por la acción de la tiamina. Se conocen varios, pero sólo la oxitiamina y la piritiamina han sido bien estudiadas. En la primera cambia la estructura de la vitamina al sustituirse un grupo amino (NH_2) por uno hidroxilo (OH), que compite de esta forma con el PPT en los sistemas enzimáticos. En la segunda, el anillo tiazol es sustituido por uno de piridina, que altera la actividad de la cinasa de tiamina, enzima que cataliza la formación del PPT. También hay tiaminasas que son antagonistas naturales y que se encuentran en los alimentos. La tiaminasa I degrada e inactiva la vitamina y la tiaminasa II la modifica e inactiva. Existen tiaminasas en el pescado crudo. Se genera deficiencia de tiamina en animales alimentados por largos periodos con forrajes de mala calidad. También existen tiaminasas en el alimento que facilitan la deficiencia, como en el caso de las plantas *Pteridium aquilinum* (conocida en México con varios nombres como chipe, helecho hembra, quin-guin, tzin, xual-kanil, yogo y ocopetate), *Equisetum spp.* (cola de caballo en Chiapas, cañuela, bejuquillo y carricillo) y *Centaurea solstitialis* (equivalente cercano a *C. cyanus* en México: cabezuela, centaurea, pinceles). Otros factores antitiamínicos son los anticoccidianos como amprolio y zoaleno; el ácido cafeico y algunos factores de la semilla del algodón. Por ende, se postula que un alimento deficiente en tiamina más su absorción errática conducen a deficiencia si no se suplementa el pienso con esta vitamina.

Los requerimientos en las diversas especies domésticas son difíciles de establecer, ya que la vitamina se sintetiza en la flora ruminal, y en no rumiantes se sintetiza en el intestino grueso donde se absorbe fácilmente. En los caballos 25% de la tiamina se absorbe en el ciego. Como suplementación en becerros se recomiendan 3 a 10 mg/kg de alimento/día. Se sugiere un consumo de 3 mg de tiamina/kg de materia seca como requerimiento para caballos que no son de trabajo, y 5 mg/kg para caballos de alta exigencia.

La hipervitaminosis parece inducir un bloqueo de la neurotransmisión. En la signología se pueden presentar agitación epileptiforme, convulsiones, cianosis, y dificultad respiratoria; la muerte se debe a parálisis respiratoria generalmente acompañada por insuficiencia cardiaca.

Vitamina B_2 (riboflavina)

La vitamina B_2 tiene fórmula condensada $C_{17}H_{20}N_4O_6$ y composición elemental C 54.25%; H 5.36%; N 14.89%; O 25.51 por ciento.

Propiedades

La riboflavina lleva a cabo sus funciones en el organismo en forma de dos coenzimas, fosfato de riboflavina, que suele llamarse mononucleótido de flavina (FMN), y dinucleótido de flavina-adenina (FAD). La riboflavina se convierte en mononucleótido de flavina y dinucleótido de flavina-adenina mediante dos reacciones catalizadas por enzimas. La vitamina B_2 participa en los procesos de respiración celular, desintoxicación hepática, desarrollo del embrión y mantenimiento de la envoltura de los nervios. También ayuda al crecimiento y la reproducción y mejora el estado de la piel, las uñas y el cabello. Se encuentra principalmente en carnes, pescados y alimentos ricos en proteínas en general. Su carencia se manifiesta como lesiones en la piel, las mucosas y los ojos.

El mononucleótido de flavina y el FAD, las formas de riboflavina con actividad fisiológica, desempeñan una función vital en el metabolismo como coenzimas para una amplia variedad de flavoproteínas respiratorias, algunas de las cuales contienen metales (p. ej., xantinooxidasa) (fig. 21-10). Su forma es de agujas finas de color anaranjado-amarillo. En soluciones alcalinas se deteriora rápidamente, y este proceso se acelera en presencia de luz; 1 g se diluye en 3 000-15 000 ml de agua dependiendo de la estructura del cristal. Es ligeramente soluble en soluciones de cloruro de Na, menos soluble en alcohol que en agua, insoluble en éter, cloroformo, acetona y benceno, y altamente soluble en diluyentes alcalinos. Tiene pH de 6 en soluciones acuosas, que son de color amarillo con fluorescencia verde. Es sensible a los álcalis pero es estable en soluciones ácidas en la oscuridad.

Deficiencias y requerimientos

Es un factor nutricional para todas las especies a excepción de caballos y rumiantes, que no necesitan fuentes alimentarias. La riboflavina participa en varios sistemas enzimáticos y de alguna manera interviene en el crecimiento. Existen varias flavinas naturales como lactoflavina (leche), ovoflavina (huevo), hepatoflavina (hígado) y verdoflavina (plantas).

Riboflavina

Fosfato de riboflavina (FMN)

Dinucleótido de flavina-adenina (FAD)

Fig. 21-10. Relaciones estructurales entre riboflavina, fosfato de riboflavina y dinucleótido de flavina-adenina.

Dado que la riboflavina es un componente de los nucleótidos FAD y FMN, que participan en el metabolismo de proteínas y en el transporte de electrones en la mitocondria, su deficiencia impide la respiración celular. No obstante, no se ha logrado observar una deficiencia clara de riboflavina en equinos y rumiantes aún en condiciones experimentales. Las fuentes más ricas en riboflavina son plantas con hojas como la alfalfa, pero también la levadura contiene grandes cantidades de riboflavina. De la misma manera, no se ha demostrado en esas especies intoxicación por riboflavina. La DL_{50} por vía intraperitoneal en ratas es de 560 mg/kg. Por vía oral se puede administrar 20 veces el valor requerido sin efectos colaterales, aunque aparecerá rápidamente en la orina. En el cuadro 21-1 se presentan algunos datos de la toxicosis aguda.

La LD_{50} tan alta en ratas probablemente se debe a la pobre absorción en el tubo gastrointestinal y la baja solubilidad de la riboflavina; la administración parenteral de 0.6 g/kg provoca obstrucción de la pelvicilla y los túbulos colectores renales por cristalización, y la muerte por falla renal.

Como ya se dijo, la riboflavina actúa como precursor de dos coenzimas importantes en la producción de energía, mononucleótido de flavina y dinucleótido de flavina-adenina, enzimas básicas en el transporte de hidrógeno durante la formación de energía a partir del ATP y en el metabolismo de carbohidratos y grasas. Por lo anterior, la riboflavina ayuda a la respiración celular haciendo más eficiente la utilización de oxígeno y favorece el desarrollo. Interviene en la producción de energía por las células musculares, y se requiere en el organismo para el uso de oxígeno y el metabolismo de aminoácidos, ácidos grasos y carbohidratos y para activar la piridoxina; ayuda en la síntesis de niacina a partir de triptófano. Interviene en la formación de eritrocitos, la producción de anticuerpos y la respiración celular. Es necesaria para las membranas mucosas y en el tubo digestivo, favorece la absorción de la vitamina B_6 y del hierro y es requerida en los periodos de crecimiento del organismo, así como cuando la ingesta de proteínas es alta.

Excluyendo a los rumiantes y equinos, se absorbe con facilidad a partir de la parte alta del tubo digestivo, mediante un mecanismo de transporte específico que comprende fosforilación de la vitamina hacia mononucleótido de flavina. En esos tejidos y en otros, la riboflavina se convierte en mononucleótido de flavina mediante la flavocinasa, reacción sensible al estado de hormona tiroidea, y que queda inhibida por la clorpromazina y por antidepresores tricíclicos. La quinacrina también interfiere en la utilización de riboflavina. Cuando se ingiere riboflavina en cantidades que se aproximan al requerimiento diario mínimo, sólo alrededor de 9% aparece en la orina.

Exceptuando rumiantes y equinos la deficiencia se manifiesta con signos cutáneos como dermatitis seborreica, lesiones de las mucosas, queilosis, estomatitis, glositis y lesiones oculares como trastornos de la visión o vascularización de la córnea. A este conjunto de signos se le suele llamar arriboflavinosis. La anemia que aparece en la deficiencia de riboflavina es normocrómica y normocítica y se relaciona con reticulocitopenia; los

Cuadro 21-1. DL_{50} de la riboflavina por diferentes vías de administración en varias especies

Vitamina	Especie	Administración	Dosis
Riboflavina	Ratón	Intraperitoneal	>340
	Rata	Oral	>10 000
		Subcutánea	>5 000
		Intraperitoneal	>560
	Perro	Oral	>2 000
Riboflavinato sódico	Rata	Oral	>10 000
		Subcutánea	>790
		Intraperitoneal	>560

leucocitos y las plaquetas suelen ser normales. La administración de riboflavina en pacientes con deficiencia causa reticulocitosis inicial, y la concentración de hemoglobina vuelve a lo normal. En sujetos con deficiencia de riboflavina la anemia puede relacionarse, al menos en parte, con alteraciones del metabolismo del ácido fólico.

En cerdas gestantes se menciona que los requerimientos de riboflavina son de 16.5 mg/día, en perros de 66.8 µg/kg y en aves de 3.6 mg/kg de alimento.

Vitamina B_3 (niacina)

La fórmula condensada de la vitamina B_3 es $C_6H_5NO_2$.

Propiedades

La niacina —componente de las coenzimas NAD y NADP— y sus metabolitos se encuentran presentes en todas las células y son indispensables en las reacciones de oxidorreducción que intervienen en la degradación de los carbohidratos, las proteínas y las grasas, por lo que tienen un cometido importante en la producción de energía. La niacina actúa también como transductor de señales, y regula la expresión de algunos genes y el mantenimiento de la integridad genómica. Participa en el mantenimiento de la piel, el sistema nervioso y el aparato digestivo. El ácido nicotínico en dosis farmacológicas se usa como agente antilipidémico ya que contribuye a mejorar el perfil lipídico al disminuir el colesterol LDL y los triglicéridos y aumentar el colesterol HDL.

El termino niacina es utilizado como referencia colectiva tanto para la nicotinamida como para el ácido nicotínico (fig. 21-11), términos que a su vez se utilizan como sinónimos. El primero en descubrirse fue el ácido nicotínico, el cual es un producto de la oxidación de la nicotina, de donde surge su nombre; de ahí el problema de confusión de los términos. Dentro de las principales actividades bioquímicas de la niacina se encuentran las mediadas por su metabolito el dinucleótido de nicotina-adenina (NAD^{2+}), el cual actúa como coenzima y como sustrato, dependiendo de su localización. El NAD^{2+} y su forma reducida NADH son los mayores aceptores y donadores celulares de electrones en muchas reacciones biológicas de oxidorreducción. El NAD^{2+} se utiliza en reacciones para la transferencia de potenciales energéticos libres almacenados en carbohidratos, lípidos y proteínas como NADH, el cual es utilizado en la formación de ATP.

El $NADP^{2+}$ o fosfato de dinucleótido de nicotina-adenina se forma a partir de NAD^{2+} por medio de una fosforilación catalizada por una cinasa. El $NADP^{2+}$ participa como coenzima en la oxidación de la glucosa-6-fosfato por la vía de la deshidrogenasa de glucosa-6-fosfato, donde el $NADP^{2+}$ es reducido a NADPH. El NADPH actúa como agente reductor en la biosíntesis de los ácidos grasos y esteroides y mantiene al glutatión en su forma reducida. Además, el NAD^{2+} actúa como sustrato en numerosas reacciones bioquímicas. El β-N-glucosilo unido al NAD^{2+} es utilizado en tres tipos de reacciones enzimáticas; durante el primer proceso se forma ADP-ribosa, en otro se transfiere ADP-ribosa del NAD^{2+} a proteínas blanco y en el último se sintetiza transferasa de poli-ADP-ribosa (PARP), relacionada con la reparación del DNA entre otras cosas. El NAD^{2+} también participa en las señales moleculares, catalizando directamente la formación de ADP-ribosa cíclico, el cual es un movilizador de calcio intracelular.

N
$CONH_2$
Nicotinamida

N
COOH
Ácido nicotínico

Fig. 21-11. Formas de la vitamina B_3.

Deficiencias y requerimientos

En dosis bajas, el ácido nicotínico —no la nicotinamida— disminuye los valores séricos de colesterol, lipoproteínas de baja densidad y triglicéridos; en contraste, dosis altas elevan los niveles séricos de lipoproteínas de alta densidad y disminuyen los de lipoproteína A y apolipoproteína B-100. No se conoce con exactitud la manera en que se logra el efecto antihiperlipidémico, pero se cree que es por medio de la disminución de ácidos grasos libres del tejido adiposo, con lo cual se reduce la entrada de ácidos grasos libres al hígado, la reesterificación de ácidos grasos libres y la producción hepática de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL); al disminuir la producción de VLDL se reducen éstas de la circulación sanguínea y se abate la formación de LDL. Otra hipótesis propone que el ácido nicotínico inhibe directamente la secreción hepática de apolipoproteína.

Tanto el ácido nicotínico como la nicotinamida se absorben de manera eficiente en estómago e intestino delgado por difusión facilitada mediada por una bomba dependiente de sodio y por difusión pasiva, para ser transportados por vía porta y distribuirse a diversos órganos. Se metabolizan por varias vías; el ácido nicotínico no se metaboliza directamente a nicotinamida, sino que atraviesa por varias etapas hasta producir NAD^+ y posteriormente nicotinamida. La nicotinamida sí se puede convertir directamente en ácido nicotínico. Este último se metaboliza a mononucleótido de ácido nicotínico (NicMN), al cual se le considera el primer metabolito de la niacina, al cual se convierte también el L-triptófano de la dieta. El NicMN se convierte en dinucleótido de ácido nicotínico-adenina (NicAD), el cual se transforma en NAD^+. Altas concentraciones de ácido nicotínico son convertidas en el hígado en ácido nicotinúrico. Los principales productos catabólicos de la nicotinamida son N'-metilnicotinamida, N'-metil-5-carboxamida-2-piridona, N'-metil-5-carboxamida-4-piridona y óxido de N-nicotinamida.

Las dosis altas de ácido nicotínico son excretadas por la orina sin cambio, y un menor porcentaje como el conjugado glicina de los ácidos nicotínico y nicotinúrico. Las dosis altas de nicotinamida son eliminadas sin cambio y un menor porcentaje como N'-metilnicotinamida, N'-metil-5-carboxamida-2-piridona, N'-metil-5-carboxamida-4-piridona y óxido de N-nicotinamida.

El ácido nicotínico puede llegar a provocar vasodilatación de los vasos sanguíneos principalmente en cabeza y cuello, mediada por prostaciclina e histamina; a la nicotinamida no se le ha asociado con este problema. En seres humanos se ha establecido un nivel bajo de efecto (*lowest-observed-adverse-effect level*, LOAEL) para la niacina de 50 mg/día y un nivel máximo ingerido *(tolerable upper intake level*, TUIL) de 35 mg/día.

Entre los efectos indeseables del ácido nicotínico se encuentran somnolencia, palpitaciones, taquicardia, arritmias, sudación, náuseas, vómito, dolor abdominal y mialgias. También se le ha llegado a asociar con hepatotoxicidad; dentro de las manifestaciones tempranas de ésta se ha encontrado aumento de transaminasas e ictericia. Al administrar ácido nicotínico junto con bloqueadores alfa y bloqueadores de los canales de calcio se potencia el efecto hipotensor de esos bloqueadores, lo que induce hipotensión postural.

El ácido nicotínico antagoniza el efecto de los inhibidores α-glucósidos, así como de las biguanidinas. La colestiramina disminuye la absorción del ácido nicotínico, y dosis altas de ácido nicotínico y nitratos aumentan el efecto hipotensor de los segundos. Los antiinflamatorios no esteroideos disminuyen la depuración renal del ácido nicotínico. Dosis altas de ácido nicotínico antagonizan el efecto antidiabético de las sulfonilureas y potencian el efecto anticoagulante de las warfarinas.

En cerdos, la deficiencia de esta vitamina puede deberse a tratamientos prolongados con antibióticos. La avitaminosis de niacina ocasiona diarreas y enteritis necrótica. Como la niacina puede ser sintetizada por el cerdo a partir del triptófano de la dieta, el nivel de éste es importante en casos de dietas deficientes en niacina, pero sólo cuando el contenido de triptófano de la dieta supera las necesidades nutricionales básicas del animal puede convertirse en niacina. El cerdo necesita 40-60 mg de triptófano para sintetizar 1 mg de niacina.

Vitamina B_5 (ácido pantoténico)

La vitamina B_5 tiene fórmula condensada $C_5H_5N_5$ y composición elemental C 49.31%; H 7.82%; N 6.39%; O 36.49% (fig. 21-12).

Propiedades

El ácido pantoténico es una vitamina esencial para la biosíntesis de la coenzima A. Se considera un ácido dihidroxidimetilbutírico unido a una β-alanina. En forma de sal ya sea sódica o cálcica es blanca y cristalina; se disuelve fácilmente en agua y ácidos débiles y es casi insoluble en solventes orgánicos e insoluble en benceno y cloroformo. Es estable a agentes oxidantes

Fig. 21-12. Fórmula estructural de la vitamina B_5 (ácido pantoténico).

o reductores y soporta la esterilización con autoclave, pero es lábil a calor seco, álcalis y ácidos calientes. También se le puede encontrar en forma de aceite viscoso inestable extremadamente higroscópico y se destruye con facilidad con ácidos, bases y calor. Forma soluciones libres en agua, acetato de etilo, dioxano y ácido acético glacial. El pantotenol es por mucho más activo que el ácido pantoténico en aves en crecimiento. El isómero L-ácido pantoténico es fisiológicamente inerte, por lo que sólo la forma dextrógira natural tiene actividad. Algunos organismos utilizan sólo parte de la molécula; las bacterias requieren sólo la parte ácido dihidroxidimetilbutírico y algunas levaduras sólo la parte γ-alanina, mientas que los animales requieren de la molécula completa del ácido pantoténico o de sus formas alcohol reducidas. Se le considera un factor nutricional excepto en la dieta de caballos y rumiantes.

Deficiencias y requerimientos

Se le ha referido como vitamina B_5, factor del filtrado hepático, factor del filtrado de levadura y factor antidermatitis. El ácido pantoténico se sintetiza en el tubo gastrointestinal de rumiantes y equinos y se le encuentra en suficientes cantidades en el alimento, aunque la principal fuente deriva de la síntesis gastrointestinal. Poco se ha hecho en la investigación de esta vitamina y se ha suplido la investigación con la adición de pantotenato de calcio en la mayoría de las raciones. A la deficiencia de ácido pantoténico en las especies domésticas se le asocia a dermatosis, acrotriquia, enteritis, algunas formas de neuritis, baja ganancia de peso y crecimiento deficiente. Hay cambios periféricos negativos en los nervios motores que disminuyen la función de los músculos abductores en particular, aunque esto no se ha observado en caballos. Asimismo, la ingestión de cantidades elevadas de ácido pantoténico no induce ningún cambio; se han dado hasta 20 g/kg en la dieta a ratas sin que se observen alteraciones. Se ha sugerido que el alimento debe contener 3.2 a 6.8 mg de ácido pantoténico/kg de MS. La baja ganancia diaria de peso por la deficiencia de ácido pantoténico en animales jóvenes se relaciona con alteraciones en el metabolismo de la CoA; sin embargo, esto no se observa en animales en que dietas bajas en ácido pantoténico no se relacionan con bajas concentraciones de CoA en tejidos.

El ácido pantoténico es precursor de la CoA, de la fosfopanteteína y de las proteínas acarreadores de grupos acilo en la síntesis de ácidos grasos. Los mecanismos que regulan la síntesis de la CoA no se han definido completamente, pero dieta y secreciones hormonales están directamente relacionadas. Las formas activa y unidas del ácido pantoténico tienen un cometido muy importante en el metabolismo intermedio como activadores y transportadores de los grupos acilo (acetilo, grasoacetilo, α-cetoglutarilo) por medio de un tiol reactivo y la fosfopanteteína. La vitamina B_5 interviene en más de 100 reacciones metabólicas de carbohidratos y proteínas y en la síntesis de lípidos, neurotransmisores, hormonas esteroideas, porfirinas y hemoglobina.

A nivel intestinal se absorbe en forma de desfosfo-CoA o 4-fosfopanteteína, pantoteína y pantotenato + cisteamina. Sólo la pantoteína y el pantotenato se absorben por difusión simple a través de la mucosa gastrointestinal. El ácido pantoténico y sus metabolitos son transportados por acarreadores séricos. Las concentraciones más altas del pantotenato se encuentran en el hígado, seguido del corazón y en menores concentraciones en riñón, músculo y suprarrenales. La cantidad de ácido pantoténico excretada por la orina depende de la consumida, y como se dijo anteriormente no parece existir toxicidad aunque por vía parenteral la DL_{50} en ratas es de 1 g/kg de peso. Probablemente se justifique el uso de ésta y otras vitaminas del complejo B en caballos con diarrea crónica, en la cual disminuye la síntesis de todas ellas.

No se ha especificado una dosis mínima requerida, pero se ha sugerido un nivel de 15 mg de ácido pantoténico/kg de alimento para el crecimiento y mantenimiento de caballos maduros. En cerdos en crecimiento se menciona una suplementación de 10 y 15 mg/kg/alimento, y para cerdos en finalización, de 8 mg/kg/alimento.

Vitamina B_6 (piridoxina)

Propiedades

La vitamina B_6 tiene un cometido importante en la síntesis de anticuerpos, en el funcionamiento normal del cerebro y en la formación de glóbulos rojos. Asimismo es requerida en una gran variedad de reacciones químicas necesarias para el metabolismo de proteínas. Se han encontrado varios compuestos naturales relacionados (piridoxina, piridoxal, piridoxamina) los cuales poseen las mismas propiedades biológicas; por ello a todos se les ha denominado vitamina B_6 (fig. 21-13) o piridoxina. Los tres compuestos difieren en la naturaleza del átomo de carbono en la posición cuatro del núcleo piridina: un alcohol primario (piridoxina), el aldehído correspondiente (piridoxal), y un grupo aminoetilo (piridoxamina). Los mamíferos utilizan cualquiera de esos compuestos, biotransformándolos en el hígado en piridoxal-5'-fosfato, la forma activa de la vitamina. La piridoxina, el piridoxal y la piridoxamina se absorben con facilidad a partir del tubo digestivo después de hidrólisis de sus derivados fosforilados. El fosfato de piridoxal es al menos 60% de la vitamina B_6 en la circulación. Se cree que el piridoxal es la forma primaria que cruza las membranas celulares. El principal producto excretado es el ácido 4-piridóxico, formado por el efecto de la oxidasa de adenilato hepática sobre el piridoxal libre.

Como coenzima, el fosfato de piridoxal participa en varias transformaciones metabólicas de aminoácidos, entre ellas descarboxilación, transaminación y racemiza-

Piridoxina Piridoxal Piridoxamina

Fig. 21-13. Formas de la vitamina B_6 (piridoxina).

ción, así como pasos enzimáticos en el metabolismo de aminoácidos que contienen sulfuro e hidroxilo. En el caso de la transaminación, el fosfato de piridoxal unido a enzima es objeto de aminación hacia fosfato de piridoxamina mediante el aminoácido donador, y el fosfato de piridoxamina unido sufre desaminación hacia el fosfato de piridoxal mediante el aceptor α-cetoácido. La vitamina B_6 también participa en el metabolismo del triptófano. Una reacción evidente es la conversión del triptófano en 5-hidroxitriptamina. La conversión de metionina en cisteína también depende de la vitamina.

Deficiencias y requerimientos

Uno de los antimetabolitos más activos de la piridoxina es la 4-desoxipiridoxina, que da origen al 4-desoxipiridoxina-5-fosfato, inhibidor competitivo de varias enzimas dependientes de fosfato de piridoxal. La hidrazida del ácido isonicotínico (isoniazida), así como otros compuestos carbonilo, se combinan con el piridoxal o el fosfato de piridoxal para formar hidrazonas, potentes inhibidores de la piridoxalcinasa. También quedan inhibidas las reacciones enzimáticas en las cuales participa el fosfato de piridoxal como una coenzima, pero sólo a concentraciones mucho mayores que las necesarias para bloquear la formación de fosfato de piridoxal. El uso prolongado de penicilamina puede causar deficiencia de vitamina B_6. Los compuestos cicloserina e hidralazina también son antagonistas de la vitamina, y la administración de ésta reduce las acciones neurológicas adversas vinculadas con el suministro de esos compuestos.

Su deficiencia en cerdos se presenta con infiltración hepática grasa, degeneración mielínica, reducción del apetito, baja conversión alimenticia, secreciones oculares, inestabilidad, neuritis, convulsiones y muerte. En otras especies se ha llegado a encontrar lesiones cutáneas, seborrea, glositis y estomatitis. Las lesiones desaparecen con rapidez luego de la administración de piridoxina, pero no muestran respuesta a otros miembros del complejo B. A nivel bioquímico se presenta una reducción en la hemoglobina y el recuento de células rojas y linfocitos y se incrementa el hierro y la gammaglobulina, lo que termina en anemia microcítica hipocrómica.

La piridoxina tiene baja toxicidad, y no desencadena efectos farmacodinámicos notorios después de suministrar por vía oral o intravenosa. Aun así, es posible que sobrevenga nefrotoxicidad después del consumo prolongado de dosis altas.

En cerdos en crecimiento se recomienda una suplementación de 1.5 mg/kg/alimento, y para cerdos en engorda, 1.0 mg/kg/alimento.

Vitamina B_8 (biotina)

La fórmula condensada de la biotina es $C_{10}H_{16}N_2O_3S_1$ (fig. 21-14).

Propiedades

La biotina es la coenzima de las carboxilasas, con la capacidad de fijar dióxido de carbono. Interviene en la formación de glucosa a partir de carbohidratos y grasas. Es un ácido monocarboxílico poco soluble en agua y alcohol e insoluble en solventes orgánicos; la sal del ácido es soluble en agua. La solución acuosa de la materia seca es estable a 100°C y a la luz; la vitamina es destruida por ácidos o álcalis y por oxidaciones, como las que ocurren con peróxidos o permanganatos. La biocitina es una forma unida de la biotina aislada de levaduras, plantas y tejido animal; otra forma unida se libera por lo general durante la digestión péptica. La oxibiotina es parcialmente una vitamina activa pero el sulfonato ácido de oxibiotina y otros análogos son antimetabolitos capaces de inhibir la proliferación bacteriana. Diversos compuestos antagonizan las acciones de la biotina, entre ellos la biotina sulfona, la destiobiotina y algunos ácidos carboxílicos tipo imidazol. Funciona como cofactor para

Fig. 21-14. Fórmula estructural de la vitamina B_8.

la carboxilación enzimática de cuatro sustratos: piruvato, acetil-CoA (CoA), propionil-CoA y β-metilcrotonil-CoA. Como tal, tiene importancia en el metabolismo tanto de carbohidratos como de lípidos. La fijación a CO_2 ocurre en una reacción de dos pasos; el primero comprende unión del CO_2 a la mitad de biotina de la holoenzima, y el segundo, la transferencia del CO_2 unido a biotina hacia un aceptor apropiado.

Se han encontrado tres formas naturales de biotina, además de la biotina libre. Esos derivados son biocitina (e-biotinil-L-lisina), y los sulfóxidos D y L de la biotina. Si bien las formas derivadas de la biotina son activas para apoyar el desarrollo de algunos microorganismos, se desconoce su eficacia como sustitutos de la biotina en la nutrición animal. La biocitina puede constituir un producto de desintegración de un complejo de biotina-proteína en su función como coenzima, ya que la biotina está unida de manera covalente a un grupo e-amino en un residuo de lisina de la apoenzima.

La biotina tiene actividad de cofactor para la carboxilación enzimática de piruvato, acetil-CoA (CoA), propionil-CoA y β-metilcrotonil-CoA. Por ello es indispensable en el metabolismo tanto de carbohidratos como de lípidos. Durante la fijación de CO_2 éste se une a la mitad de biotina de la holoenzima, que posteriormente actúa en la transferencia del CO_2 hacia un aceptor apropiado. Participa en la conversión del ácido propiónico a ácido succínico en la metilmalonil-CoA, así como en la conversión de acetil-CO_2 a malonil-CoA en la formación de acidos grasos de cadena larga. También es posible que intervenga en la síntesis de citrulina y en la síntesis de purinas y pirimidinas, así como en la conversión de ácidos grasos insaturados a una forma estable *cis* en la síntesis de ácidos grasos biológicamente activos.

Deficiencias y requerimientos

En casi todas las especies, principalmente en rumiantes y equinos, es difícil observar deficiencia de esta vitamina debido a que las bacterias intestinales la sintetizan. Se necesitaría eliminar las bacterias del tubo digestivo y proporcionar una dieta a base de clara de huevo cruda, o administrar antimetabolitos de la biotina para producir deficiencia.

La biotina ingerida se absorbe rápidamente del tubo digestivo y aparece en la orina principalmente en forma de biotina intacta y en menor cantidad como los metabolitos *bis*-norbiotina y biotina sulfóxido. Los mamíferos son incapaces de desintegrar el sistema de anillo de la biotina. No se ha informado toxicidad por biotina a pesar de la administración de dosis grandes por más de seis meses.

Las deficiencias se relacionan principalmente con consumos altos de proteínas antagonistas de la biotina, lo cual impide su absorción. Entre los principales signos se mencionan lesiones descamativas de piel y mucosas, dermatitis, glositis atrófica, hiperestesia, dolor muscular, anorexia, anemia leve y cambios electrocardiográficos. En cerdas se ha observado un alto porcentaje de cojeras, laminitas, ablandamiento de la pezuña, hemorragias en la sección plantar de las pezuñas, pérdida de pelo y descamación de la piel así como descenso de los parámetros reproductivos. En becerros se ablandan los cascos y ocurren lesiones cutáneas y caída excesiva del pelo, mientras que en caballos se forman lesiones y fístulas en patas y cascos.

En caballos se ha recomendado la suplementación de 15-30 mg de biotina/día para mejorar la dureza del casco. Al parecer el efecto es preventivo, y mejora sobre todo la dureza del estrato medio de la pared córnea y de la línea alba, aunque disminuye la dureza de la suela. Se pueden requerir más de seis meses y hasta nueve para observar mejora en el casco. Para que este efecto se logre se debe asegurar un buen aporte de metionina, prolina, glicina y glutamina, además del de calcio, cobre y vitamina C. No sobra recomendar la suplementación de minerales traza.

En cerdos se recomienda adicionar 0.5 a 1 mg/kg a la dieta cuando se ven problemas de deficiencias; en rumiantes se sugieren 10 a 20 mg/día en vaquillas de 15 meses en adelante, 20 mg/día en animales en lactación y 10 mg/día durante el periodo seco.

Vitamina B_9 (ácido fólico)

La fórmula condensada del ácido fólico es $C_{19}H_{19}N_7O_6$ y su composición elemental es C 51.70%; H 4.34%; N 22.21%; O 21.75% (fig. 21-15).

Propiedades

Otros nombres de esta vitamina son folacina, folato, ácido pteroilglutámico, vitamina B_c, vitamina M, factor citróvoro, factor *Lactobacillus casei* y factor U. Es una vitamina hematopoyética, que se encuentra libre o combinada con una o más moléculas adicionales de L(+)-ácido glutámico. Abunda en hígado, riñón, hongos, espinaca, levadura, hojas verdes y pastos.

Su forma es de cristales amarillos-anaranjados, ligeramente solubles en metanol, poco solubles en etanol y butanol, e insolubles en acetona, cloroformo, éter y benceno. Las soluciones inyectables se preparan disolviendo los cristales en soluciones de bicarbonato de Na esterilizadas por filtración (pH de 6.5-6.8) o en soluciones de metilglucamina. Un gramo en 10 ml de agua tiene pH de 4-4.8.

La forma activa del ácido fólico es el tetrahidrofolato y su función más importante es la transferencia de unidades de carbono para la síntesis de bases púricas y pirimídicas y para la síntesis de ácido desoxirribonucleico (DNA) en todas las células, además de ser un componente esencial en tres de las cuatro bases del DNA (tiamina, adenina y guanina). En la médula ósea es necesario para la formación de glóbulos rojos y la

Fig. 21-15. Fórmula estructural de la vitamina B_9.

síntesis de RNA. También transfiere grupos metilo a la homocisteína para formar metionina en conjunción con otros miembros del complejo B.

Deficiencias y requerimientos

Las suplementaciones de metionina pueden suplir deficiencias de ácido fólico, mientras que las deficiencias de vitamina C y piridoxina la exacerban.

No se ha logrado inducir una deficiencia en las especies domésticas, aunque quizá exista una disminución en el rendimiento. La administración de 20 mg de ácido fólico/día mejora el rendimiento de caballos desnutridos. Por lo general se obtiene suficiente ácido fólico de los alimentos verdes que ingiere el animal; las concentraciones totales (por kg de materia húmeda) son de 210 µg en la avena, 670 µg en el heno, 650 µg en el trigo y 1 630 µg en el pasto fresco, amén de que es sintetizado en el tubo gastrointestinal por las bacterias. La presencia de hongos en el alimento aumenta los requerimientos de ácido fólico. Se almacena en el hígado y se prefieren las formas poliglutamato de ácido fólico, que son más absorbibles que el monoglutamato (forma sintética muy poco absorbible).

La administración de 20 mg de ácido fólico/día durante 23 días se acompaña de un incremento en las concentraciones de hemoglobina y folato sérico. Mejora la condición y el rendimiento de los animales tratados, por lo que se ha sugerido su suplementación en animales con cierto grado de desnutrición o en caballos sujetos a ejercicio. Asimismo, los caballos que están mucho tiempo estabulados requieren probablemente suplementación de ácido fólico. Las formas inyectables no tienen el mismo efecto que la administración por vía oral. Existen grandes diferencias en el consumo de ácido fólico entre caballos. Los de raza pura sangre consumen 6.3 mg de ácido fólico/día, mientras que en pastoreo llegan a consumir 53.8 mg de ácido fólico/día, lo que se debe por supuesto a la dieta.

Los cerdos requieren de ácido fólico para un adecuado crecimiento, y lo obtienen principalmente del alimento y de la síntesis por la microflora bacteriana en el intestino; sin embargo, se ha visto que la suplementación en cerdas gestantes aumenta el porcentaje de lechones nacidos vivos y destetados. En fechas recientes se ha comprobado que la suplementación con vitamina B_6 y ácido fólico durante los periodos de colecta seminal intensiva mejoran la producción seminal e incrementan la proporción de células espermáticas con motilidad durante los periodos en que los verracos son sometidos a colecta diaria.

Los requerimientos de ácido fólico en cerdos son: preiniciador hasta 10 kg: 1.5 a 2.5 mg; iniciador de 10 a 20 kg: 1.0 a 2.0 mg; en crecimiento de 20 a 50 kg: 0.6 a 1.0 mg; finalizador de 50 kg a sacrificio: 0.5 a 1.0 miligramo.

La deficiencia de ácido fólico en cerdos causa anemia macrocítica, leucopenia e hiperplasia de la médula ósea. Los signos de deficiencia han sido producidos únicamente en forma experimental; no ha sido posible hasta la fecha observar deficiencia de esta vitamina en condiciones prácticas. No se ha logrado inducir un efecto tóxico en caballos.

Los antagonistas del ácido fólico causan malformaciones a nivel nervioso como la espina bífida, y en el desarrollo de los ojos así como del cierre final del desarrollo de algunos órganos se ha atribuido una gran variedad de deformaciones fetales a la deficiencia de ácido fólico, las cuales dependen del grado de deficiencia y la etapa de desarrollo.

Vitamina B_{12} (cianocobalamina)

La vitamina B_{12} tiene fórmula condensada $C_{63}H_{88}CoN_{14}O_{14}P$ y composición elemental C 55.83%; H 6.54%; Co 4.35%; N 14.47%; O 16.53%; P 2.28% (fig. 21-16).

Propiedades

También se le conoce como factor proteínico animal, zooferina, eritrotina, factor 10 y fisina; todos esos nombres se refieren a la actividad biológica relacionada con cianocobalamina, hidroxicobalamina y nitrocobalamina. Sin embargo se prefiere el término de vitamina B_{12}.

Es un compuesto sintetizado exclusivamente por microorganismos. Sus principales fuentes son pescado,

carne, hígado y productos lácteos. Las plantas contienen muy poco o nada de esta vitamina. También se encuentra en el suelo y el agua. Es transformada por el cuerpo en sus formas bioactivas, metilcobalamina y cobalamina, que sirven como cofactores enzimáticos.

Tiene forma de cristales de color rojizo oscuro y es higroscópica. Cuando se expone al aire puede absorber aproximadamente un 12% de agua. Los cristales hidratados son estables en el aire. Es inodora e insípida y su máxima estabilidad es a un pH de 4.5-5. Es soluble en soluciones alcalinas e insoluble en acetona, ácido clorhídrico y éter. Las soluciones acuosas se descomponen en presencia de aldehídos, ácido ascórbico, gluconato y sulfato férrico y vainilla. Éstas se estabilizan añadiéndoles sulfato de amonio; 1 g se disuelve en aproximadamente 80 ml de agua.

La vitamina B_{12} es convertida en dos coenzimas (metilada y adenosinada), que son parte del grupo prostético de una gran variedad de apoenzimas, las cuales son inactivas sin el factor cobalamina y son convertidas en haloenzimas cuando se les une éste. Si la metilcobalamina se inhibe, también lo es la reparación y formación del tejido nervioso, ya que aquélla participa en la transferencia de grupos metilo para la regeneración de metionina de la homocisteína en los mamíferos; el grupo metilo de la 5-metiltetrahidrofolato pasa a una forma reactiva reducida de cobalamina para formar metilcobalamina, la cual transfiere el grupo metilo a la cadena tiol de la homocisteína.

Deficiencias y requerimientos

La deficiencia intensa de cianocobalamina causa anemia megaloblástica, daño neurológico o ambas cosas. Las cobalaminas son una serie de cadenas laterales de nucleósidos y anillos parecidos al grupo HEM que contienen en el centro la molécula de cobalto. Existe una gran cantidad de corrinoides (análogos de vitamina B_{12}) en la naturaleza pero solamente las cobalaminas son activas en tejidos animales. La vitamina B_{12} funciona como coenzima en las reacciones de transmetilación y participa en la reparación del DNA, así como en funciones relacionadas con el ciclo de los ácidos tricarboxílicos. Aunque su metabolismo es bien comprendido en el ser humano y en los monogástricos, éste no es el caso en otros animales, particularmente el caballo. En rumiantes la vitamina B_{12} permite que los propionatos, como productos terminales de la fermentación de los carbohidratos en el rumen, entren al ciclo de los ácidos tricarboxílicos, y es posible que algo similar suceda en caballos a nivel de ciego y colon. No se ha

Fig. 21-16. Fórmula estructural de la vitamina B_{12} (cianocobalamina).

tenido éxito en los intentos experimentales de producir deficiencia de vitamina B_{12} en equinos y rumiantes, lo que es probable que se deba a la gran reserva de esta vitamina a nivel hepático. El intestino grueso del caballo contiene microorganismos que sintetizan vitamina B_{12}, y esto ocurre con mayor eficiencia a medida que el bolo alimenticio recorre el intestino en dirección distal. El factor limitante para la formación de vitamina B_{12} es entonces el cobalto, aunque si se suplementan minerales traza esto no será el caso. Normalmente el cobalto en la dieta es mucho más abundante de lo que se requiere para la síntesis de vitamina B_{12}. Se ha alimentado a caballos con dietas semipurificadas que contienen 1 µg de vitamina B_{12} y 5 mg de cobalto/kg de MS, y aunque las concentraciones séricas de dicha vitamina y su eliminación urinaria fueron en extremo bajas, la excreción diaria de la vitamina fue de 500 µg o sea cinco veces más alta que la ingesta. Aun así, no se manifiesta deficiencia de esta vitamina. Un comentario curioso aparecido en *Horse Nutrition and Feeding* es que sí puede haber una deficiencia, y se menciona la necesidad de suplementar el alimento de los caballos con harina de pescado, de carne o de hueso. Un estudio en el que los caballos fueron alimentados con una dieta muy baja en cobalto, no apta para rumiantes pues éstos eran incapaces de sobrevivir con ella, demostró que los caballos se mantuvieron en buen estado de salud y no requirieron suplementación de vitamina B_{12}. En los recién nacidos, el calostro provee suficientes cantidades de esta vitamina en tan sólo 24 h de amamantamiento. De tal suerte, no se ha podido inducir la deficiencia en caballos, y sin embargo deberá mantenerse la alerta para la detección de alteraciones neurológicas, pérdida de peso, disminución en el rendimiento y anemia que pudieran estar asociados a un suelo deficiente en cobalto más que a la deficiencia en el aporte de cobalamina en la dieta. A pesar de lo dicho, algunos autores estiman que el requerimiento de la mayoría de los animales fluctúa entre 8 y 20 µg/kg de dieta. En contraste, en las tablas de la NRC no se ha determinado para la vitamina B_{12} el nivel que debe incluirse en la dieta. Quizá una explicación del bienestar aparente que se detecta tras la administración parenteral de vitamina B_{12} se deba a la capacidad de esta vitamina de participar en la regeneración en condiciones de insuficiencia hepática o hepatitis, como en el caso de la administración de UDPG-glutatión más vitamina B_{12} para el tratamiento con éxito de hepatopatías en el caballo.

Colina

La colina tiene fórmula condensada $C_5H_{14}NO$ (fig. 21-17). Participa en una serie de procesos básicos y representa la parte mayor del grupo polar de la fosfatidilcolina, la cual tiene un cometido importante en el mantenimiento de las membranas celulares, básico para la mayoría de los procesos vitales. También forma parte de la esfingomiclina, necesaria para la función y estructura celulares. *In vitro*, su deficiencia causa apoptosis e incremento de la ceramida, un precursor de la esfingomielina y esto parece estimular la carpasa, una enzima mediadora de apoptosis.

Propiedades

Mantenimiento de la integridad celular. La colina es un componente crítico de muchos lípidos de la célula y por consiguiente de la membrana celular. Así, la arquitectura de la célula y la flexibilidad de la membrana están directamente relacionadas con la colina. De la misma manera, la colina es parte integral de los lípidos del sistema nervioso central y del aparato musculoesquelético. Es parte de la acetilcolina, neurotransmisor esencial para una gran cantidad de funciones. Cuando se sospecha una alteración neurológica funcional se puede suplementar lecitina o fosfatidilcolina como fuentes que aportan colina a nivel de la placa neuromuscular y en ciertos segmentos del sistema nervioso central.

Metabolismo de grupos metilo. Como se puede observar, la colina es una entidad trimetilada, lo que la hace especial para el metabolismo de estos grupos; como es sabido la transferencia de metilo ocurre en una gran cantidad de reacciones metabólicas en el organismo. Por ejemplo, los genes se pueden activar o desactivar mediante la transferencia de metilos, lo que confiere a la colina un papel importante en los procesos de señalización celular. A través del cometido de la colina en el metabolismo de los grupos metilo se mantiene una concentración adecuada de homocisteína, ya que una elevación esta relacionada con problemas cardiovasculares y otras alteraciones en epitelios.

Necesidades y deficiencias

En cerdos, se suplementan 500 g/ton en animales en crecimiento y 100 g/ton en animales en finalización. Los cerdos con deficiencia presentan incoordinación y conformación anormal de los hombros. A la necropsia puede haber hígado graso y daño renal. Las cerdas deficientes en colina tienen camadas ligeramente más pequeñas, pero no muestran otros signos evidentes.

En los cuadros 21-2 a 21-5 se presentan los requerimientos diarios de las principales vitaminas en especies domésticas.

$$CH_3-\overset{\overset{\large CH_3}{|}}{\underset{\underset{\large CH_3}{|}}{N^+}}-CH_2-CH_2-OH$$

Fig. 21-17. Fórmula estructural de la colina.

Cuadro 21-2. Relación de las necesidades diarias de vitaminas en equinos, perros, gatos y conejos

Especie	A (UI)	D_3 (UI)	E (mg)	B_1 (mg)	B_2 (mg)	B_6 (mg)	B_{12} (mg)	Niacina (mg)	Ácido pantoténico (mg)	Ácido fólico (mg)	Biotina (mg)	Colina (mg)
Potros 1er año	10 000-12 000	1 000-1 200	100-120	8-10	8-12	6-8	0.06-0.12	10-20	7-11	6-8	0.8-1.2	120
Caballos de paseo	6 000-8 000	600-800	50-70	5-7	5-7	4-6	0.06-0.12	10-15	6-8	4-6	0.3-0.6	120-170
Caballos de carreras y reproductores	12 000-15 000	1 200-1 500	200-400	8-12	12-15	7-10	0.06-0.12	20-35	9-14	5-10	0.4-0.8	200-250
Perros	10 000-12 000	800-1 200	80-120	3-4	5-7	3-5	0.03-0.05	20-25	10-12	0.5-1.0	0.15-0.30	1 000-1 200
Gatos	20 000-35 000	1-1 800	10-250	5-15	0.03-9	50-8	15-0.04	1.0-65	0.20-20	1.0-2.0		
Conejos	1 200	8 000	800	1	1	3	2	0.01	40	10 000	1 500	

Cuadro 21-3. Relación de las necesidades diarias de vitaminas en aves comerciales

Etapa	A (UI)	D_3 (UI)	E (mg)	B_1 (mg)	B_2 (mg)	B_6 (mg)	B_{12} (mg)	Niacina (mg)	Ácido pantoté-nico (mg)	Ácido fólico (mg)	Biotina (mg)	Colina (mg)
Pollos 1-21 días	8 000-12 500	2 000-4 000	150-240	2.0-3.0	0.7-0.9	3.0-6.0	0.015-0.040	0.40-0.60	10-15	1.0-2.0	0.10-0.20	300-600
Pollas en crecimiento/ gallina de reemplazo	7 000-10 000	1 500-2 500	20-30	1.0-2.5	0.4-0.7	2.5-5.0	0.015-0.025	0.25-0.40	09-11	0.8-1.2	0.10-0.15	200-400
Gallinas ponedoras	8 000-12 000	2 500-3 500	15-30	1.5-3.0	0.4-0.7	3.0-5.0	0.015-0.025	0.20-0.50	08-10	0.5-1.0	0.10-0.15	200-300
Pollos 22 días	8 000-12 000	2 000-4 000	30-50	2.0-3.0	0.5-0.8	4.0-6.0	0.020-0.030	0.40-0.60	10-14	1.0-2.0	0.15-0.25	200-400
Gallinas reproductoras	10 000-14 000	2 500-3 000	40-80	2.0-3.0	0.8-1.2	4.0-6.0	0.020-0.040	0.30-0.60	12-15	1.5-2.5	0.20-0.40	300-500
Patos, gansos	12 000-15 000	3 000-5 000	40-80	2.0-3.0	0.7-0.9	5.0-7.0	0.020-0.040	0.50-0.70	10-15	2.0-1.0	0.10-0.15	300-500
Avestruces	12 000-16 000	3 000-4 000	40-60	3.0-5.0	1.0-2.0	6.0-8.0	0.050-0.100	0.80-1.00	12-20	2.0-4.0	0.20-0.35	600-800

Cuadro 21-4. Relación de las necesidades diarias de vitaminas en porcinos

Etapas	A (UI)	D_3 (UI)	E (mg)	B_1 (mg)	B_2 (mg)	B_6 (mg)	B_{12} (mg)	Niacina (mg)	Ácido pantoténico (mg)	Ácido fólico (mg)	Biotina (mg)	Colina (mg)
Preiniciador hasta 10 kg	10 000-20 000	1 800-2 000	60-100	2.0-4.0	6-10	4.0-6.0	0.040-0.060	40-50	15-30	1.5-2.5	0.15-0.30	500-800
Iniciador 10-20 kg	10 000-15 000	1 800-2 000	60-100	2.0-3.0	5-8	3.0-5.0	0.030-0.040	30-40	15-25	1.0-2.0	0.15-0.30	200-400
Crecimiento 20-50 kg	7 000-10 000	1 500-2 000	40-60	1.0-2.0	4-6	2.0-4.0	0.020-0.030	20-20	12-20	0.6-1	0.15-0.25	150-300
Finalizador 50 kg/sacrificio	5 000-8 000	1 000-1 500	30-50	0.5-1.5	3-5	1.5-3	0.015-0.025	20-3.0	10-18	0.5-1	0.10-0.20	100-200
Cerdas y verracos	10 000-15 000	1 500-2 000	60-80	1.0-2.0	5-9	3.0-5.0	0.020-0.030	25-45	18-25	0.30-0.50	200-0.50	500-800

Cuadro 21-5. Relación de las necesidades diarias de vitaminas en rumiantes

Etapa	A (mg)	D_3 (mg)	E (mg)	B_1 (mg)	B_2 (mg)	B_6 (mg)	B_{12} (mg)	Niacina (mg)	Ácido pantoténico (mg)	Ácido fólico (mg)	Biotina (mg)	Colina (mg)
Terneras 0-3 meses	20 000-32 000	1 400-1 800	100-150	2.5-5.0	2.5-4.5	1.5-3.0	0.01-0.02	9-18	7-9	0.1-0.2	0.05-0.10	70-120
Crianza y recepción de ganado	20 000-40 000	2 500-4 000	200-500	10-20				1 000-2 000				
Ganado en crecimiento y corrales de engorda	50 000-70 000	5 000-7 000	200-300	60-250				1 000-2 000			10-20	
Ganado en engorda y terminado	50 000-70 000	5 000-7 000	500-1 500	60-250				1 000-2 000				
Vacas lecheras y secas	75 000-100 000	25 000-35 000	1 000-3 000								10-20	
Vacas lecheras en lactación	100 000-150 000	30 000-50 000	500-1 000					3 000			20-6 000	
Toros y vacas parturientas	50 000-120 000	5 000-10 000	300-500								10-20	
Ovejas y cabras	5 000-10 000	400-600	100-200								3-5	

Parte V

Antisépticos y desinfectantes

22

Desinfección en medicina veterinaria

Este capítulo comprende:

Introducción

Aunque en *La Odisea* Homero menciona al azufre para la desinfección y fumigación de cadáveres, la palabra desinfectante se utilizó como término médico por primera vez en el siglo XVII para describir la necesidad de destruir ciertos "efluvios" o emanaciones que se creía eran causantes de las enfermedades.

La medicación y la prevención de las enfermedades a través de la vacunación de los animales ha mejorado notablemente en los últimos años, pero por desgracia no existen vacunas para muchas de las enfermedades de importancia económica; por ello, la higiene y la desinfección adquieren cada vez mayor importancia como piedras angulares de la bioseguridad. Con la desinfección estratégica se previene en primer lugar el ingreso de nuevas enfermedades, pero también se evita la diseminación de una enfermedad cuando llega a ocurrir. Finalmente, la desinfección es la clave para terminar con muchas enfermedades en la explotación.

En contraste, el uso de muchos desinfectantes puede alterar gravemente los lagos, ríos y aun pastizales y terrenos destinados a la crianza de animales y al cultivo de alimentos para el ser humano; el reto para la industria farmacéutica, los investigadores y las autoridades es encontrar la forma de lograr la desinfección con costo razonable y eficacia elevada y sin alterar la ecología del ambiente. Por ello no es fácil lograr una bioseguridad completa si se considera la lógica presión que ejercen los ambientalistas y ecologistas contra la utilización de aquellos desinfectantes que afectan el ambiente.

La bioseguridad consiste en una serie de medidas que forman parte de un plan de defensa estratégico de higiene para ayudar a mantener la salud de un hato o parvada. La bioseguridad adecuada se logra con la aplicación de medidas que sugiera la persona responsable, la cual deberá tener una preparación veterinaria sólida y un criterio epidemiológico entrenado, además de capacidad crítica y, sobre todo, sentido común. El objetivo es algo tan aparentemente simple como "evitar que los microorganismos lleguen a los animales o prevenir que los animales lleguen a donde están los microorganismos". En la práctica, un plan de bioseguridad puede llegar a ser en extremo complicado.

La densidad de población de las explotaciones pecuarias actuales, la rápida repoblación de las instalaciones, la aparición constante de nuevas entidades infectocontagiosas y los retos para balancear los costos de producción con un máximo beneficio financiero para las empresas pecuarias exigen la elaboración de planes de bioseguridad que minimicen el uso de antimicrobianos.

En especial, en el caso de explotaciones intensivas como en las industrias porcina, lechera y avícola, los sistemas de bioseguridad deben ser muy eficientes para lograr un mínimo de morbimortalidad por causas infecciosas, al tiempo que se tenga un nivel de producción máximo acorde con el potencial genético de los animales. La eficiencia productiva cobra cada día mayor importancia por el cuantioso monto de las inversiones y los grandes proyectos pecuarios requeridos para satisfacer la demanda alimentaria del ser humano.

Dentro de los esquemas de bioseguridad se pueden incluir acciones tan diversas como la vacunación, la selección genética, la planeación estratégica de los movimientos de personal y animales en las granjas, etc., pero uno de los puntos clave en estas estrategias es la desinfección a través del uso de agentes que brinden seguridad en la destrucción de microorganismos, sin afectar la salud de los operarios, los animales ni el entorno ecológico.

Hacia el año 1932 ya se habían propuesto 143 definiciones relacionadas con el tema de la desinfección. Enseguida se presentan las más usadas para describir procedimientos de eliminación de microorganismos.

Esterilización: eliminación o muerte de todos los microorganismos que contiene un objeto o sustancia y acondicionamiento de éstos, de tal forma que no puedan contaminarse nuevamente.

Sanitizante: agente que disminuye la carga microbiana total a un nivel seguro para la salud de la población. Son agentes que se aplican exclusivamente sobre objetos inanimados.

Desinfectante: agente que elimina la carga microbiana total en superficies inanimadas tales como locales, suelos y construcciones.

Antiséptico: agente que controla y reduce la presencia de microorganismos potencialmente patógenos sobre piel, mucosas (sólo puede aplicarse de manera externa en seres vivos) o ambos.

Sin embargo, hoy en día es poco práctico el uso de estas definiciones, ya que un mismo producto se puede emplear para varios propósitos, dependiendo de sus características y la dilución a la que se prepare.

De manera utópica se planea llegar a la hiperinmunización universal de nuestros animales o a la aplicación de medidas eficientes y económicas de inmunomodulación que reduzcan o incluso anulen la administración de otros medicamentos. Esto todavía está muy lejos de la realidad, a veces por respuestas inmunes deficientes (micoplasmosis, colibacilosis) o porque ni siquiera existe aún la vacuna (anemia infecciosa equina, peste porcina africana, encefalopatía espongiforme bovina). Mientras se llega a la meta de la hiperinmunización, la respuesta es la bioseguridad, y dentro de ésta, sus dos grandes pilares, que son la limpieza y la desinfección.

Recomendaciones para una buena desinfección

Se ha demostrado la supervivencia por largos periodos de una gran variedad de patógenos en las superficies inanimadas, de ahí que la desinfección sea un paso obligado antes de introducir animales en una explotación; adicionalmente se deberá fumigar contra vectores biológicos. Para un resultado óptimo se recomienda poner especial atención a cada uno de los siguientes factores:

Limpieza: se debe retirar mecánicamente la mayor parte de la suciedad acumulada antes de lavar; la limpieza incluye la remoción de la cama y el lavado de bebederos, criadoras y equipo diverso según la explotación, para favorecer una penetración adecuada del desinfectante y para disminuir su pérdida de actividad en presencia de materia orgánica (heces, orina, leche). En todos los casos se recomienda limpiar las tuberías y depósitos de agua, vaciando primero el sistema y aplicando luego cualquiera de los desinfectantes menos tóxicos y que no dejen olor desagradable, p. ej., cítricos, hipoclorito de sodio o filiferinas/aleína. Se recomienda utilizar aire comprimido para retirar el polvo de techos, almacenes de alimento, etc. En la actualidad hay bombas de agua que usan muy poca agua expelida con aire a alta presión y permiten eliminar la mayor parte de la materia orgánica; si este chorro de aire-agua se aplica a una temperatura elevada, será más eficiente la limpieza y el retiro de la grasa. Para tubería, instalaciones de alambre o jaulas que se puedan mover, se recomienda el uso de cepillos y el sistema referido de agua a presión.

Uso de detergentes: es recomendable el uso de detergentes no espumantes. Los detergentes emulsifican las grasas y restos orgánicos, y con el efecto de acarreo al enjuagar el material orgánico, permiten obtener una superficie más susceptible de ser desinfectada a fondo. Se debe retirar el detergente a conciencia con la ayuda de agua a presión (de preferencia a temperaturas cercanas a 60°C). La espuma crea espacios que limitan la eficiencia de la emulsificación de grasas y por ende el lavado homogéneo.

Desinfección de las áreas y el equipo: incluye carretillas, palas, almacenes de alimento, ordeñadoras, comederos y utensilios diversos. Los desinfectantes deben tener un tiempo mínimo de contacto. Se recomienda por lo menos 1 h en caso de desinfectantes de acción rápida, pero aún en estos casos, 8-12 h de exposición resultan ideales. No obstante, el grueso del efecto biocida ocurre en los primeros 60 s. Por lo general se requieren de 250-300 ml/m^2 de superficie para cualquiera de los desinfectantes modernos, obviamente a la dilución recomendada por el fabricante.

Sanitización del agua de bebida: una de las principales formas de transmisión de enfermedades es el agua contaminada. No se puede utilizar cualquier desinfectante en el agua; p. ej., los aldehídos son en extremo irritantes.

Fumigación o nebulización final: se recomienda que una vez reintroducido todo el material que se sacó de las instalaciones se aplique una nebulización intensa de algún desinfectante moderno.

Control de vectores: es esencial el control de moscas y otros insectos, ratones, ratas y aves silvestres que invadan las explotaciones.

Protección permanente: deben establecerse pedilubios y vados sanitarios limpios, con cambios frecuentes y productos aún activos. Además, el baño del personal es un trámite obligado; se recomiendan jabones suaves con humectante, para evitar que el personal evada este paso. El uso de ropa de trabajo evita la introducción de patógenos. Debe hacerse un seguimiento de la calidad del agua y su sanitización.

Sanitización del aire: por ejemplo, en la industria avícola se puede realizar con filtros, o bien mediante nebulizaciones con desinfectantes/antisépticos eficaces que sean germicidas pero no tóxicos ni irritantes, como los biodegradables de origen natural.

Características de un buen desinfectante

Se deberán conocer y tomar en cuenta las características de los desinfectantes que se elegirán para resolver o prevenir un determinado problema. Las características deseables de un desinfectante son:

- Eficacia del biocida para inactivar los microorganismos o los componentes subcelulares, demostrada por pruebas independientes y en diferentes medios (superficies, agua de desecho, o aire)
- Espectro lo más amplio posible
- Eficacia comprobada en condiciones de campo en la explotación en particular
- Seguridad para los operarios, animales, equipo, consumidor y ambiente
- Ausencia de formación de subproductos tóxicos
- Facilidad de manejo y aplicación

Es un error contemplar sólo el precio directo; en apariencia, las soluciones concentradas son más costosas, pero al verificar la dilución recomendada para aplicación, el precio/litro del desinfectante ya preparado y la protección prolongada o el bajo impacto ambiental, el precio puede ser mucho menor. La eficacia de los diferentes desinfectantes se evalúa al comparar los datos

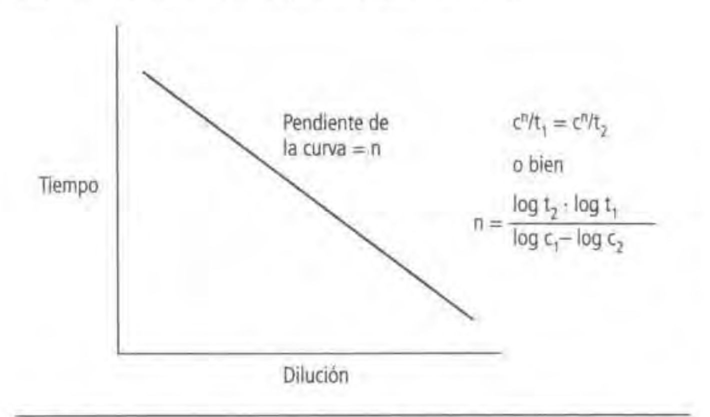


Fig. 22-1. Relación entre concentración de un desinfectante, tiempo de exposición y muerte bacteriana, expresada en forma logarítmica.

de la concentración del desinfectante contra el tiempo de exposición (c-t) para la inactivación de los microorganismos a un determinado nivel (p. ej.: 99.99% de inactivación).

Para que la comparación entre desinfectantes sea relevante, es necesario que los datos se generen en condiciones experimentales idénticas, las cuales deben comprender los siguientes puntos:

- Misma suspensión de microorganismos en un medio determinado, como el agua
- Misma carga de materia orgánica
- Igual exposición al sol
- Igual tasa de reinfestación
- Control de variables clave como condiciones ambientales, pH, temperatura, etcétera

Se pueden utilizar también los datos de concentración-tiempo, para comparar las resistencias relativas a un determinado desinfectante de los diferentes microorganismos. Una forma adecuada de evaluar los datos (c-t) consiste en comparar el tiempo requerido para inactivar el 99.99% ($\log^{-2}$) de los microorganismos al exponerlos a una cierta concentración (p. ej., 1 ppm) de cada biocida. El concepto c-t se basa en una relación o constante que puede servir de punto de comparación de la siguiente forma:

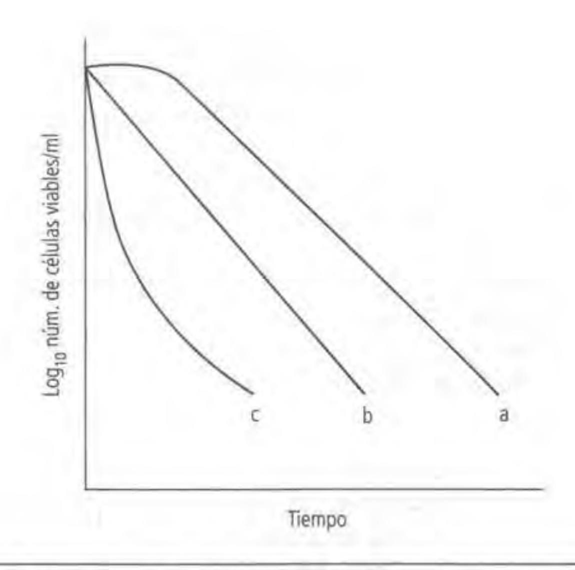
$$k = c^n t$$

donde:

c = concentración
n = coeficiente de dilución
t = tiempo de exposición requerido para obtener un nivel determinado de inactivación (p. ej., 99.99%)
k = constante empírica que varía con el desinfectante, el microorganismo y el grado de inactivación para la condición ambiental específica

En la figura 22-1 se presenta la relación entre concentración del desinfectante, tiempo de exposición y muerte bacteriana, donde se aprecia que a más tiempo y menor dilución, mayor muerte microbiana. En la figura 22-2 se ilustra el ejemplo biocida de tres compuestos y de un desinfectante teórico. En la figura 22-3 se resumen los principales factores de infección o contaminación.

Casi siempre el médico veterinario es capaz de detectar el principal problema infectocontagioso de las granjas que atiende. Sus criterios se basan en reportes epidemio-



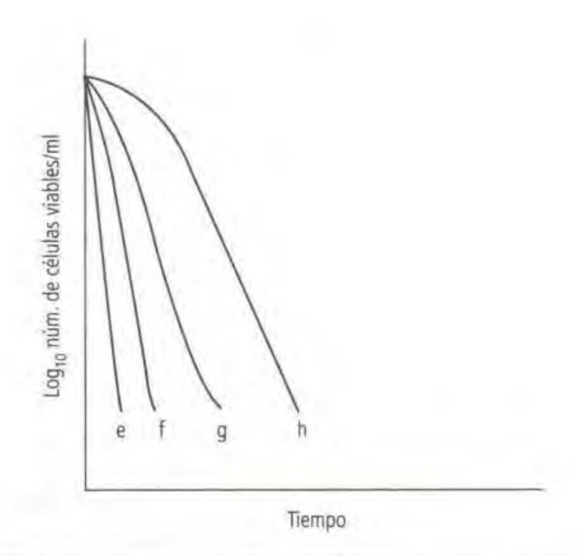


Fig. 22-2. Efecto biocida de tres compuestos y de un solo desinfectante teórico. En la figura de la izquierda se observa el efecto biocida de tres compuestos. Uno de ellos (a) requiere un tiempo de contacto para iniciar su efecto, mientras que otro (c) actúa rápido, pero se inactiva con el tiempo. (b) Representa una relación lineal clásica. En la gráfica de la derecha se muestra el efecto de un solo desinfectante teórico aplicado a diferentes concentraciones de más a menos de izquierda a derecha.

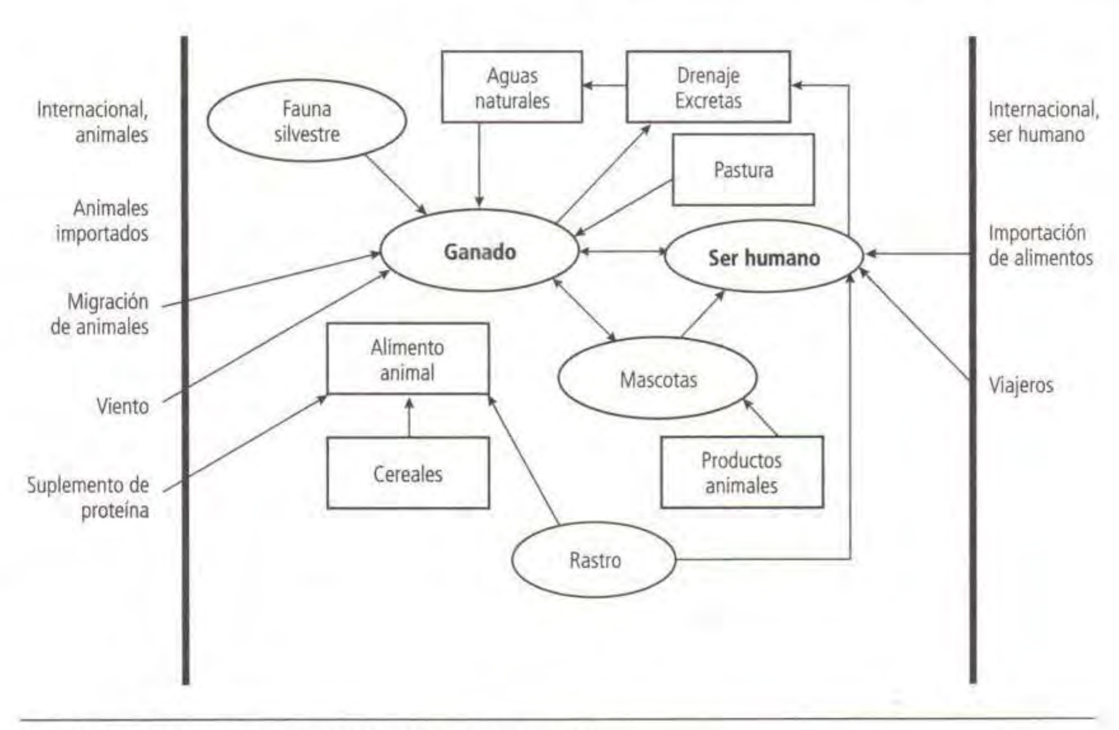


Fig. 22-3. Principales factores de infección o contaminación.

lógicos locales, las condiciones climáticas (incluyendo la humedad relativa) y el historial de los hatos o parvadas que ha manejado, de manera que cuando va a elegir desinfectantes, aunque muchos de ellos tienen un amplio espectro, escoge los de una determinada tendencia para la acción que requiere. En el cuadro 22-1 se presenta una guía clara de las tendencias farmacodinámicas de cada desinfectante o grupo de ellos.

Cuadro 22-1. Sitios de acción de los principales desinfectantes disponibles en medicina veterinaria

	SITIOS DE ACCIÓN					
Grupo	**Pared**	**Membrana**	**Proteínas estructurales**	**DNA/ RNA**	**Enzimas con grupos -SH**	**Aminoácidos**
Ácidos inorgánicos		*	*		*	
Alcoholes		*	*		*	
Álcalis		*	*		*	
Aldehídos		*	*	*	*	*
Biguanidas		*				
Colorantes acridínicos				*		
Halógenos					*	*
Metales pesados			*		*	
Compuestos fenólicos	*		*			
Cuaternarios de amonio			*			
Filiferinas/aleína	*	*	*		*	
Cítricos	*	*			*	

Efecto de las condiciones ambientales sobre los desinfectantes

La eficacia de un desinfectante depende de muchos factores, como tiempo de exposición, temperatura, pH, tipo de prueba utilizada para la evaluación, etc. Los factores ambientales que afectan la velocidad y extensión de la inactivación de microorganismos incluyen temperatura, pH, demanda química ejercida sobre el agente desinfectante y acceso del biocida a los microorganismos blanco.

Temperatura: la eficacia de la inactivación química aumenta con la temperatura. Según algunas reglas empíricas, la velocidad de la reacción química se incrementa en un factor de 2-3 por cada 1°C de elevación de la temperatura por arriba de los 20°C. Sin embargo, esta regla no es enteramente válida para algunos agentes como el cloro y el ozono.

pH: es importante conocer el pH del medio durante la desinfección, en particular con algunos desinfectantes; p. ej., el yodo y los diferentes tipos de cloro tienen variadas eficacias, dependiendo del pH de la solución. El glutaraldehído requiere una alcalinidad específica para alcanzar su máxima eficacia, y los medios ácidos abaten sus efectos biocidas.

Demanda química del desinfectante: la demanda química se define como la diferencia entre la cantidad de desinfectante aplicado y la cantidad de desinfectante disponible después de un periodo de contacto específico con elementos del medio que lo recibe; p. ej., en presencia de 1 mol de nitrógeno es necesario aplicar casi 2.5 moles de cloro para obtener 1 mol de cloro libre.

Accesibilidad química a los microorganismos clave: tal vez no se encuentren en suspensión libre la mayoría de los microorganismos que se quiere inactivar por medio de la desinfección; p. ej., los desechos de bioprocesos y los desperdicios infecciosos se encuentran adheridos a otros detritos celulares, de ahí que se limite el acceso del desinfectante a dichos microorganismos. Se ha demostrado en varias investigaciones con microorganismos asociados a partículas suspendidas que la actividad biocida se reduce en grado significativo cuando se compara con la actividad sobre microorganismos libres en suspensión. En particular, se ha observado que cuando organismos coliformes están asociados a grandes partículas, es más difícil que el cloro los inactive que cuando están adsorbidos a pequeñas partículas.

Concepto de efecto residual

Para que un desinfectante ejerza su efecto antimicrobiano es obvio que se requiere que exista contacto con el microorganismo. Éste no podrá ser atacado si no existe ese contacto, el cual se facilita por la presencia de una interfase entre el microorganismo y el desinfectante. Esta interfase puede ser el aire, en el caso de gases como el óxido de etileno, pero en condiciones normales el aire, como interfase, no es eficiente para favorecer la destrucción microbiana por la mayoría de los desinfectantes. Además, se requiere una presión parcial del gas suficiente para favorecer un contacto íntimo entre el microorganismo y el agente desinfectante gasificado, lo cual sólo se logra en un contenedor hermético. Estas condiciones se deben observar cuando se use óxido de etileno o la mezcla generadora de gas de $KMnO_4$ con formaldehído.

Para la gran mayoría de los desinfectantes la interfase es un líquido, y cuando se aplica el agente sobre una superficie se aconseja que haya un rocío homogéneo que humedezca toda el área por desinfectar. Aunque parezca obvio, vale la pena resaltar que una zona que no fue humectada con el desinfectante es una zona no desinfectada. Este pequeño detalle hace que la cuantificación de la eficacia de los desinfectantes en una granja pueda tener graves errores si tras la aplicación se toman muestras de superficies no humedecidas por el desinfectante.

Una vez que el área está seca termina el efecto antimicrobiano del agente desinfectante, y por ello en muchas preparaciones desinfectantes se han utilizado vehículos que no se evaporan muy rápido y permiten que la interfase líquida siga mediando el contacto desinfectante-microorganismo para que perdure y mejore la eficacia desinfectante; por ejemplo se ha demostrado un mayor efecto del formaldehído en un vehículo ligeramente oleoso que cuando está en fase acuosa. Los derivados del cloro, como el hipoclorito de sodio, ejercen un efecto residual por desprendimiento de gases tóxicos de cloro durante 2 h, lo cual no es realmente significativo en términos de desinfección de locales, utensilios, etc. Por supuesto, sí se puede hablar de efecto residual en tapetes sanitarios.

Una vez terminado el efecto del desinfectante, la densidad de carga microbiana depende de la bioseguridad. Las implicaciones de estas consideraciones son evidentes: como tal, no existe un efecto residual de los desinfectantes, a menos que se garantice que hay una interfase mediadora durante todo el tiempo que se pretenda mantener dicho efecto residual, p. ej., en los tapetes o vados sanitarios.

En cuanto la carga bacteriana es eliminada por la acción de un desinfectante en una instalación o una superficie y cuando ya ha secado el desinfectante, la densidad de dicha carga dependerá de factores externos como el movimiento de aire no estéril, el ingreso de animales con sus propias cargas microbianas, etc. Por ello, una vez lograda una buena desinfección, el mantenimiento de condiciones de baja carga microbiana

dependerá de las medidas de bioseguridad y/o la aplicación repetida del desinfectante. En este último caso, si se tienen animales adentro o cerca de la instalación, es obvio que deberán usarse desinfectantes que no sean tóxicos para el ser humano y los animales. Esta última observación pertenece a un área que debe ser investigada para definir los modos de aplicación de desinfectantes sin que afecten el bienestar animal, al tiempo en que se mejora la productividad.

Efecto residual y teoría de Stuart

Más que de un efecto residual, la eficacia de un desinfectante depende de que sea capaz de destruir >99.99% de las bacterias presentes en un sitio; p. ej., en la industria farmacéutica se requieren hasta 4-5 logaritmos de eficacia (99.999%). Si la desinfección solamente logra una eficacia de 99.9%, la multiplicación bacteriana se manifestará en un crecimiento exponencial en un tiempo más breve.

Para ejemplificar la diferencia señalada, en la figura 22-4 se representa la repoblación bacteriana a partir de un desinfectante con una eficacia de 99.9% y de otro de 99.9%, en una superficie que contenía 20 millones de UFC y cuyas bacterias se duplican cada 20 minutos.

Utilización de los desinfectantes

La mayoría de los desinfectantes pueden brindar un buen nivel de eficacia, pero son pocos los que combinan eficacia con seguridad. Se utilizan en las siguientes circunstancias para bloquear de distintos modos la diseminación de una enfermedad, ya sea:

- De manera horizontal (aerosoles, establos, instalaciones, zahúrdas, casetas, perreras, salas de cuarentena). Su aplicación es sistemática ("rutinaria") con el fin de abatir la carga microbiana en instalaciones cerradas o semiabiertas, para higienizar o potabilizar los sistemas de aporte de agua y el agua misma y para desinfectar vehículos, ya sea en el interior o afuera de las instalaciones de una explotación.
- De los animales al ser humano (canales, rastros, transporte de productos cárnicos, manos de operarios, contenedores, instrumental, etc.). Se instalan barreras sanitarias; en el caso de ordeñadoras, se utilizan para la desinfección de salas de ordeño e instalaciones en las que se maneje la leche. Son útiles para evitar la diseminación de la mastitis con toallas antisépticas antes del ordeño y selladores de tetas después de éste (acciones mejor clasificadas como antisepsia).
- Del ser humano a los animales (incubadoras, quirófanos, laboratorios de diagnóstico, cordones y barreras sanitarias como tapetes sanitarios, arcos sanitarios, baños para el personal).

En los procedimientos de desinfección no deberá escatimarse ningún esfuerzo para garantizar la seguridad de los operarios durante su aplicación, por lo que se recomienda el uso de uniformes especiales, gafas protectoras y máscaras para evitar el contacto crónico de los desinfectantes con las mucosas o el árbol respiratorio. Se sabe que los desinfectantes halogenados pueden inducir ciertas formas de toxicidad cutánea y aun sistémica, y

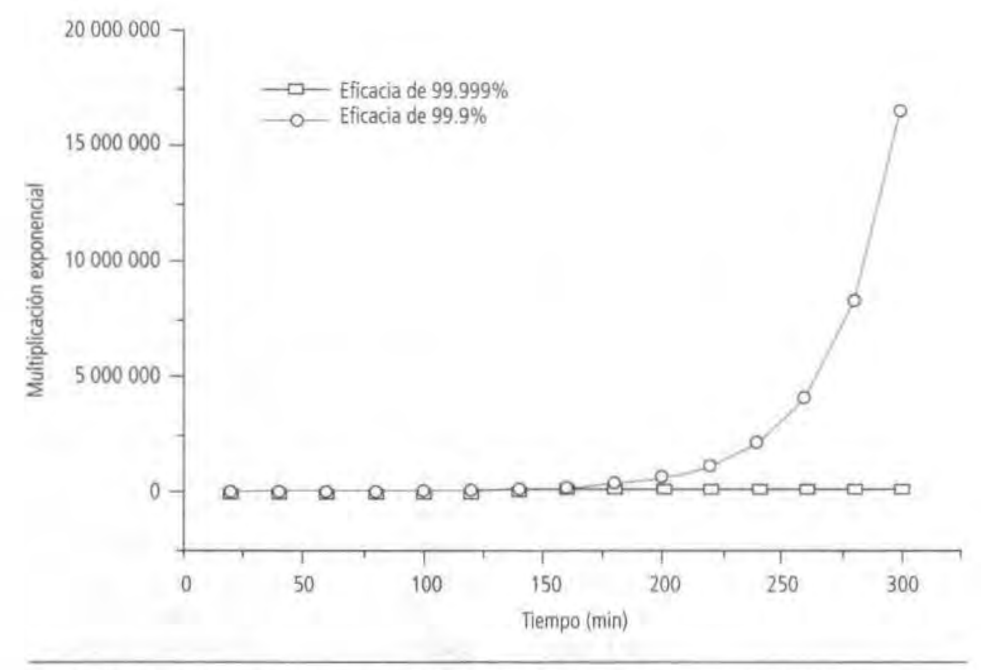


Fig. 22-4. Multiplicación bacteriana en relación con la eficacia de dos desinfectantes con eficiencia aparentemente muy similar.

en el caso de los aldehídos (glutaraldehído y formaldehído), a pesar de que son desinfectantes muy utilizados en la actualidad, representan un peligro para la salud de los operarios y en muchos países se está limitando su uso por su potencial carcinógeno, irritante o de ambos tipos.

Como el ahorro de tiempo es un factor clave en la eficiencia de las empresas, a menudo no se consideran todas las recomendaciones señaladas; y si por ejemplo se hace la desinfección de la cabina de un automotor, no parece práctico que los conductores usen máscara, gafas y guantes durante una buena parte del día mientras se disipa el desinfectante, y por ello se exponen durante tiempo prolongado a ciertos agentes que pueden ser tóxicos.

En la actualidad ha surgido la necesidad de buscar nuevos desinfectantes con máxima capacidad germicida y con efectos dañinos mínimos o de preferencia nulos para la salud del ser humano; de tal suerte se deben preferir aquellos desinfectantes biodegradables o de bajo impacto para el ambiente y el ser humano, tales como los derivados de cítricos (p. ej., extracto de semilla de toronja), los compuestos cuaternarios de amonio de séptima generación y el extracto de filiferinas-aleína y cítricos.

Así mismo, existe en la actualidad una conciencia ecológica más activa, y muchos de los desinfectantes del pasado ya no tienen aplicación en este siglo XXI. El médico veterinario debe desterrar la idea de que cuanto más corrosivo sea el desinfectante para las instalaciones, de olor más irritante, y cuanto más tiña, tanto mayor será su poder destructivo. Con los desinfectantes modernos que se han mencionado se evitan esas desventajas, pero esto no debe influir en el criterio sobre la potencia biocida de un agente. Debe recordarse que aunque no pinte y no irrite, sí desinfecta.

Principales causas de fallas en la desinfección

Aparte de las consideraciones evidentes de lavado, retiro de materia orgánica y medidas de bioseguridad, si el programa de desinfección no resultó adecuado se deben revisar los siguientes puntos que, en ensayos epidemiológicos y de bioseguridad, se han detectado como posibles fuentes de fallas:

- Mala selección del desinfectante con respecto al problema concreto que se quiere combatir; p. ej., el uso de compuestos cuaternarios de amonio en instalaciones que primero se lavaron con detergentes.
- Dilución incorrecta del desinfectante (por error o por supuesto ahorro).
- Poco tiempo de contacto entre desinfectante y superficie por desinfectar (es un error común el uso de textiles o plásticos para retirar el desinfectante).
- Aplicación del desinfectante diluido con agua fría (la temperatura mínima aconsejable es de 35°C).
- Presencia de materia orgánica y lavado o remoción deficiente de ésta. El cloro y sus derivados son especialmente susceptibles a inactivación por materia orgánica.
- El material de plástico reduce la actividad de biguanidas y compuestos cuaternarios de amonio, la presencia de ropa reduce la eficacia de gases (pues quedan espacios restringidos al gas). Las variaciones en el pH reducen la eficacia de desinfectantes como el glutaraldehído.
- Aplicación de poca cantidad del desinfectante por unidad de superficie y/o con poca presión para acceder a huecos y grietas.
- Utilización de aguas duras. El grado de dureza afecta la capacidad biocida de los desinfectantes de modo directamente proporcional.
- Manejo deficiente de excretas, escurrideros y lagunas de fermentación muy próximos a los animales, como fuente de repoblación bacteriana.

Cuando se requiera evaluar un procedimiento de desinfección no deben pasarse por alto los factores que inciden en la repoblación del sitio desinfectado, como falta de tapas en tanques de agua, calidad de aire, agua de bebida y alimento, contactos con el personal y vehículos, fómites, insectos, roedores, aves silvestres, otros animales, etcétera.

Conceptos básicos de manejo y bioseguridad

Hay prácticas de manejo básicas que pueden ayudar a lograr los estándares deseados de higiene y que en conjunto contribuyen a establecer el sistema integral de bioseguridad de una empresa. Algunos signos y pistas evidentes indican que una enfermedad ha invadido una granja, como pueden ser aumento de la mortalidad, caída de la producción de huevo, inflamación de ojos, cresta, cabeza o patas, diarrea, cambios de coloración en mucosas y apéndices, tos, estornudo, secreción nasal abundante, sanguinolenta o verdosa, pérdida del apetito, falta de coordinación, pérdida del vigor, cojera o depresión en general. En granjas porcícolas hay diversos puntos sensibles, amén de los signos de enfermedad, tales como ganancia de peso, índice de conversión de alimento, número de lechones destetados y, en muchas empresas pecuarias, la variable de gasto en medicamentos por kilogramo de carne producido.

En las explotaciones pecuarias, los planes de bioseguridad tienen la finalidad de evitar que los microorganismos lleguen a los animales a través de polvo, excretas y otros materiales orgánicos como plumas, lodo, material

de cama, o adosados a equipo, ropa, personas, animales, insectos, viento o vehículos de transporte. Los portadores más usuales suelen ser los mismos animales, además de jaulas, bebederos, tuberías, camiones y, sobre todo, el personal de la explotación a través de manos, pelo, ropa y zapatos o aparato respiratorio y digestivo. Otros posibles portadores pueden ser perros, gatos, ratas, ratones, pájaros, pulgas, escarabajos y virtualmente cualquier insecto.

El uso constante de desinfectantes, una reglamentación del movimiento del personal y la atención a los detalles, junto con un plan de higiene, pueden resultar útiles para evitar la entrada de enfermedades a la explotación.

Recomendaciones básicas de manejo e higiene avícolas y porcícolas

Localización: cuando sea posible, las casetas no deben estar cerca de sitios habitacionales u otras instalaciones. La distancia mínima debe ser de 1 km. Para evitar la incidencia de enfermedades transportadas por el viento, también se debe considerar la dirección dominante del viento con respecto a una población animal cercana.

Todo dentro/todo fuera: el manejo de aves o cerdos de diferente edad facilita la aparición y diseminación de enfermedades, y significa menor tiempo para desinfectar a fondo.

Vacunación con cepas vivas: es más difícil en poblaciones con diferentes edades.

Manejo de excretas: aunque gallinaza, pollinaza y cerdaza llegan a ser útiles para fertilizar tierras de cultivo o como complemento en la nutrición de otras especies, es necesario manejar adecuadamente los grandes volúmenes que se producen. Por el potencial infectante para trabajadores (p. ej., criptococosis), se debe imponer el uso de ropa especial, botas, guantes, gafas y mascarilla con filtros eficientes.

Sitios de seguridad: se requiere una entrada segura y facilidades para las visitas a fin de restringir la entrada potencial de patógenos.

Cercas: se debe colocar una cerca eficiente para establecer un perímetro interior y otro exterior en la granja.

Acceso: se restringe al máximo la entrada de visitantes al perímetro interior.

Indumentaria: es necesario contar con ropa adicional para veterinarios y prestadores de servicios diversos como albañiles, plomeros o asesores.

Uniformes propios: una vez dentro del perímetro interior, debe ser obligatorio vestir solamente uniformes limpios, propios de la granja.

Tapete sanitario: antes de entrar a una caseta, zahúrda o sección de la granja, se deben lavar cuidadosamente las botas y desinfectarlas en tapete sanitario (que puede contener filiferinas/aleína, yodóforos o fenoles sintéticos). El desinfectante del tapete se deberá cambiar de manera rutinaria.

Entrega y distribución de alimento: deberá utilizarse un sistema de distribución de alimento que mantenga al camión proveedor fuera del perímetro interior de la granja.

Cría de otro tipo de animales: no es recomendable criar otro tipo de aves en la granja (aves de pelea, ornato, etc.) ni mantener perros y gatos en el perímetro interior de la granja.

Control de aves silvestres y roedores: habrá que tratar de mantener las aves silvestres fuera del perímetro interior de la granja y establecer un programa de control de roedores. Se aísla a los animales enfermos.

Necropsias: es necesario evitar hacer necropsias a la intemperie y eliminar por incineración los cuerpos de animales muertos.

Hay que notar que cada vez se utiliza más la desinfección y que no se contempla el concepto equívoco de "residualidad", además de que se aconseja el uso de productos biodegradables de alta eficacia y baja toxicidad e impacto ambiental mínimo.

En el cuadro 22-2 se presentan algunas medidas evidentes de higiene en casetas de pollo y zahúrdas.

Procedimientos de desinfección

En virtud de la intensidad de la producción de algunas empresas pecuarias, como en las industrias avícola, porcícola y lechera, ya no resulta práctico recurrir al uso exclusivo de formas naturales de desinfección como el sol, el calor o simplemente el reposo de las casetas o instalaciones. Día a día se demuestra que los patógenos tienen enorme capacidad de adaptación y supervivencia fuera del ave, el cerdo o la glándula mamaria, y la presión de producción ha hecho de los desinfectantes un elemento indispensable para la producción avícola, porcícola y láctea. Sólo por mencionar un dato de supervivencia, se sabe que las salmonelas pueden sobrevivir 140 días en sitios y en ropa seca, *E. coli* hasta cuatro semanas, y las bacterias que esporulan, hasta una década.

Cuadro 22-2. Algunas medidas evidentes de higiene en casetas de pollo y zahúrdas, así como lugares de desinfección

	Objetos	¿Cómo?	¿Cuándo?
Caseta o zahúrda vacía	Piso, jaulas, paredes, techos, equipo	Desinfección	Después de limpiar
	Bombeo de tubería y enjuague de tinacos	Desinfectante adecuado (limpieza antes de desinfectar)*	Antes de recibir a las aves o los cerdos
	Tanques de alimento	Desinfección*	Dejar secar antes del relleno
	Piso, jaulas y paredes	Insecticida	Después de desinfección
Caseta o zahúrda ocupada	Piso, paredes y equipo	Insecticida de baja toxicidad**	Semanalmente
	Aire	Desinfectante en microgota*	Variable, según la carga microbiana
	Bebederos	Desinfectante de baja toxicidad	Una vez por semana
Higiene general	Camiones y equipo	Desinfectante	Después de cada movilización y cuando se haya enlodado
	Tapetes sanitarios	Desinfectante	Lo más frecuentemente posible
	Oficinas, equipo y botas	Desinfectante	Diario, después de la jornada

* Generalmente cítricos o filiferina/aleína. ** Generalmente piretrinas.

Tipo de superficie

Cuando se desea aplicar un desinfectante se deben considerar tipo de superficie por desinfectar, nivel de contaminación orgánica, frecuencia de otras aplicaciones, temperatura de aplicación, calidad del agua, tiempo de contacto y espectro requerido de actividad germicida. Muchas casetas, zahúrdas y salas de ordeña están construidas con material rugoso absorbente, y en estos casos la presión de aplicación del desinfectante y su capacidad de penetración en grietas y poros resultan esenciales para el éxito del procedimiento.

Presencia de material orgánico

No existe desinfectante que no sea afectado por la presencia de materia orgánica, aunque la intensidad del antagonismo varía mucho; p. ej., el fenol es rápidamente inactivado por la presencia de materia orgánica, seguido de los compuestos clorados (como el hipoclorito de sodio), los cuaternarios de amonio, los yodóforos y el formaldehído. El glutaraldehído y los fenoles sintéticos son menos afectados, y los cítricos y las filiferinas/aleína pueden considerarse como intermedios, en una clasificación en que no hay agentes 100% activos en presencia de materia orgánica. En cualquier caso, siempre debe aplicarse la regla de oro: "Lavar antes de aplicar un desinfectante". Los aspersores de agua a alta presión son muy útiles para estos fines.

Temperatura

La actividad de la mayoría de los desinfectantes mejora cuando la temperatura a la que se aplican aumenta, hasta un punto crítico en el que se inactiva el desinfectante. En otras palabras, la velocidad de muerte bacteriana y el número de gérmenes afectados/unidad de tiempo aumentan de modo considerable con cada grado que se eleve la temperatura del desinfectante, pero aún es más importante incrementar la temperatura de la superficie por desinfectar. Un error común es creer que se tiene un aumento de temperatura de una pared de concreto por el hecho de calentar el aire de la caseta o recinto.

Calidad del agua

La dureza del agua altera en mayor o menor medida la eficacia de los desinfectantes. Por ejemplo, los fenoles sintéticos son menos afectados por la dureza del agua que los yodóforos o los compuestos cuaternarios de amonio. La filiferina/aleína y los cítricos retienen una buena proporción de su actividad en aguas razonablemente duras.

Tiempo de contacto

El tiempo de contacto requerido por varios desinfectantes para afectar de manera eficaz a la población bacteriana de una superficie varía enormemente entre un

producto y otro. Los agentes oxidantes como el permanganato de potasio y el agua oxigenada son muy rápidos, pero los aldehídos requieren hasta 1 h para actuar y lograr el efecto deseado. En la gran mayoría de los casos la actividad de los desinfectantes se genera mientras la superficie se encuentre húmeda, y es claro que el tiempo de contacto dependerá del microorganismo que se pretenda destruir; por ejemplo, para bacterias como *E. coli*, *Salmonella sp.*, etc., se requieren unos segundos de contacto (20-60); para micobacterias se requieren horas, lo mismo que para virus desnudos como el parvovirus, que requiere por lo menos 2 h de contacto con glutaraldehído para su destrucción.

Espectro

Es un verdadero reto y quizá una utopía querer contar con un desinfectante que tenga un espectro absoluto, es decir, que incluya a virus con cápside o sin ella, así como a bacterias tan diferentes como salmonelas, *Escherichia coli*, *Bacillus sp.*, *Nocardia sp.*, micobacterias y seudomonas y también hongos y aún protozoarios y sus fases quísticas. En algunos países existen organismos de gobierno encargados de identificar y aprobar el uso de diversos desinfectantes, por ejemplo el Center for Veterinary Medicine (CVM) de la FDA en Estados Unidos o el Ministry of Agriculture, Fisheries and Foods (MAFF) en el Reino Unido. En México, la Secretaría de Agricultura, Ganadería, Pesca y Alimentación, a través de su Departamento de Control de Bebidas y Medicamentos, aprueba, restringe o desaprueba el registro de desinfectantes, pero no realiza comparaciones, ni dicta normas para la desinfección. Éste es un privilegio y obligación del médico veterinario, quien debe realizar pruebas de eficacia diseñadas conforme a las necesidades de la explotación que atiende. Resulta inadecuado extrapolar los datos de eficacia de una granja a la otra, o bien exigir eficacia esporicida a un desinfectante cuando en realidad el problema lo causa una especie de salmonela. En esta área aún quedan muchas definiciones de eficacia por investigar.

Control de enfermedades

La desinfección se realiza con el fin de eliminar el mayor número de microorganismos patógenos o bien convertirlos en inertes, para así evitar infecciones clínicas o subclínicas que incidan negativamente sobre la salud y el bienestar de los animales. Se considera que una buena desinfección debe matar 99.99% de las bacterias existentes en el medio, y mediante este procedimiento se desea que los problemas infectocontagiosos permanezcan abatidos, aunque a menudo la eliminación es virtualmente imposible. Si esto falla, se crea el fenómeno denominado "cansancio" del área por desinfectar, y en este caso los microorganismos patógenos residuales, agresivos y resistentes a los desinfectantes se perpetúan, conduciendo a la proliferación de cepas altamente resistentes. Las consecuencias son a menudo graves, ya que repercuten en fuertes pérdidas económicas para los productores al haber alta mortalidad en la explotación o al aumentar los costos de medicación por unidades de carne, leche o huevo producido. Para la desinfección constante de áreas críticas en la granja, es necesario realizar procedimientos múltiples de lavado, desinfección química y a menudo aplicación de radiaciones ultravioleta que eviten que aparezca este fenómeno del cansancio. Esto significa mucho trabajo, pero el costo:beneficio siempre se inclina a favor de la limpieza rutinaria. En el cuadro 22-3 se resumen algunas zoonosis y sus reservorios.

En ocasiones, el control de enfermedades se lleva a cabo como una actividad conjunta entre autoridades a nivel nacional y los esfuerzos individuales de los productores. La magnitud de las acciones por emprender depende de las características de la enfermedad, su impacto en la economía pecuaria y la importancia con respecto a la salud pública nacional e internacional; sin embargo, se pueden distinguir cuatro enfoques básicos:

- Control del movimiento de poblaciones animales (véanse los cuadros 22-4 y 22-5)
- Evaluación de la seropositividad de grupos de animales y eliminación, con manejo adecuado de los cuerpos, que incluye desinfección y destrucción por incineración
- Desinfección de camas, albergues, cortinas, costales, equipo, instrumental, vehículos de transporte y cualquier otra instalación
- Vacunación de poblaciones susceptibles y, cuando se considere conveniente, quimioterapia o quimioprofilaxis, inmunomodulación, uso de probióticos y modificaciones del manejo

Ante el brote de una enfermedad hay que considerar si está clasificada como exótica o endémica, si existen programas de erradicación y si además tiene impacto en las relaciones comerciales con otros países, así como la susceptibilidad del agente etiológico, ya que se pueden desarrollar estados de portador sano o subclínico con liberación repetida del agente causal en la especie afectada y en la fauna silvestre asociada.

Categorías de agentes etiológicos conforme a su susceptibilidad a los desinfectantes

Los microorganismos pueden clasificarse con base en su susceptibilidad a los desinfectantes como sigue:

Cuadro 22-3. Algunas zoonosis y sus reservorios

Enfermedad	Microorganismo implicado	Reservorio animal
Tuberculosis	*Mycobacterium tuberculosis* var. *bovis, hominis* y *avium*	Rumiantes, cerdos, gatos, perros, monos y conejos
Ántrax	*Bacillus anthracis*	Rumiantes, equinos y cerdos
Brucelosis	*Brucella abortus, suis* y *melitensis*	Rumiantes, equinos y cerdos
Salmonelosis	*Salmonella sp.*	Mamíferos, aves, roedores y reptiles
Erisipela	*Erysipelotrix rhusiopathiae*	Cerdos, aves y peces
Listeriosis	*Listeria monocytogenes*	Rumiantes, cerdos y roedores
Pasteurelosis	*Pasteurella multocida*	Mamíferos y aves
Peste	*Yersinia pestis*	Roedores
Seudotuberculosis	*Yersinia pseudotuberculosis*	Roedores, gatos y aves
Fiebre recurrente	*Borrelia sp.*	Bovinos
Tularemia	*Francisella tularensis*	Ovinos y roedores
Vibriosis	*Vibrio parahaemolyticus*	Peces
Dermatofitosis	*Microsporum sp.*	Mamíferos y aves
Amibiasis	*Entamoeba histolytica*	Perros y primates
Balantidiasis	*Balantidium coli*	Cerdos
Coccidiosis	*Isospora sp.*	Perros
Leishmaniasis	*Leishmania sp., L. donovani* y *L. tropica*	Perros, roedores y mamíferos silvestres
Paludismo	*Plasmodium sp.*	Primates
Toxoplasmosis	*Toxoplasma gondii*	Mamíferos y aves
Tripanosomiasis	*Trypanosoma sp.*	Perros, bovinos, pequeños mamíferos y antílopes

Muy susceptibles: bacterias grampositivas y gramnegativas y micoplasmas.

Moderadamente susceptibles: rickettsias, virus con cubierta, clamidias y esporas de hongos.

Muy resistentes: virus sin cubierta como los parvovirus, y esporas bacterianas.

El reto para los desinfectantes no es fácil; los parvovirus pueden resistir 80°C durante 30 min, y el virus de la fiebre aftosa resiste 72°C por 15 min en la leche y 93°C durante 15 s en crema, aunque un buen número de virus son destruidos a 60°C. El *prión* de la encefalopatía espongiforme bovina resiste temperaturas de 160°C durante 24 h. En la mayoría de los casos, ya sea que los microorganismos sean susceptibles o poco susceptibles, existe una relación directa entre la densidad de su población y el tiempo de contacto que ésta debe tener con un desinfectante para lograr su destrucción total (considerada siempre como 99.999% de la población microbiana).

Siempre será fácil justificar la aplicación de medidas adicionales de limpieza y desinfección, incluso mucho más detalladas que las que normalmente se aceptan en explotaciones pecuarias. Para ello, basta cuantificar con precisión la suma de los costos de los factores que merman la productividad, como la baja producción por enfermedades infectocontagiosas, el valor del dinero o el costo financiero cuando los animales no alcanzan un peso adecuado o no se llega a la meta de producción, la conversión alimenticia disminuida, el costo de la quimioterapia para combatir enfermedades y a menudo la metafilaxia (la cual se define como el tratamiento agresivo con antibacterianos en la misma explotación o en la vecina ante los primeros signos de una enfermedad infectocontagiosa susceptible de ser frenada) y la predisposición a infecciones virales de aquellos animales infectados por bacterias o micoplasmas.

Un ejemplo concreto de antisepsia cada vez más meticulosa es el de la mastitis en bovinos productores de leche. En este caso, de manera ideal se debe practicar lo siguiente:

Cuadro 22-4. Rutas de infección de los animales

Sitio de salida	Tejido o líquido contaminado	Patógeno	Enfermedad	Hospedador
Superficie corporal	Pelo, costras, Exudados	*Microsporum canis* *Poxvirus* *Staphylococcus aureus*	Micosis Viruela Abscesos	Perros, ser humano, etc. Bovinos, ovinos
Nariz	Secreciones	*Paramyxovirus sp.* *Orthomyxovirus sp.*	Moquillo, influenza	Perros, cerdos, caballos y aves
Boca	Exudados (sangre, saliva, esputo) y amígdalas	*Bacillus anthracis* *Lyssavirus sp.* *Mycobacterium tuberculosis* *Erysipelotrix rhusiopathiae*	Ántrax Rabia Tuberculosis Erisipela	Bovinos, ovinos Perro Bovinos, ser humano Cerdos
Glándula mamaria	Leche	*Streptococcus agalactiae*	Mastitis	Vacas
Ano	Heces	*Mycobacterium paratuberculosis* *Rotavirus sp.* *Salmonella dublin*	Enfermedad de Johne Enteritis Enteritis-septicemia	Bovinos, ovinos Cerdos Bovinos
Tracto urogenital	Semen, orina, huevo	*Leptospira canicola* *Campylobacter fetus* *Salmonella pullorum*	Leptospirosis Infertilidad Pullorosis	Bovinos, ovinos Cerdos Bovinos
Ojos	Lágrimas	*Haemophilus influenzae*	Ojo rosa	Bovinos
Heridas	Sangre	*Rickettsia burnetti*	Fiebre Q	Bovinos

Cuadro 22-5. Ejemplos de vehículos que transmiten agentes patógenos de un huésped a otro

Vehículo	Contaminación natural	Ejemplos de enfermedades
Alimento	Animales infectados, p. ej., carne, leche o huevo Contaminación ambiental	Brucelosis y salmonelosis Botulismo (envenenamiento con forraje) y salmonelosis
Agua	Contaminación con orina	Leptospirosis
Aire	Polvo contaminado con exudados corporales Exhalaciones	Fiebre Q, parvovirus y fiebre aftosa Moquillo canino
Vectores	*Acarreo mecánico:* Vuelo de moscas Mordedura de moscas Aves *Artrópodos infectados:* garrapatas *No artrópodos:* perro rabioso o vampiro	 Salmonelosis Mixomatosis Fiebre aftosa Fiebre Q, togavirus, rabia
Objetos varios	Ropa Escobas y palas Lana Vehículos de motor Manos (ordeñador)	Fiebre Q Salmonelosis Ántrax Fiebre aftosa Mastitis

1) limpieza inicial de la ubre, para lo cual se usa agua, jabón y toalla individual
2) antisepsia preordeño, con toalla individual con antiséptico
3) ordeño aséptico, limpieza posordeño con toalla individual
4) sellado de las tetas posordeño, con antiséptico que contenga emoliente

No es sino hasta que se han aplicado estas medidas cuando es posible cuantificar y comparar su costo con el gasto que se hacía para tratar las mastitis con antibacterianos, antiinflamatorios y otros fármacos como líquidos y electrólitos, así como los días de retiro de la ordeña y las pérdidas de viabilidad del tejido mamario en cada mastitis clínica (hasta de 45%). Todos estos son factores que se deben a deficiencias en manejo, higiene, desinfección y bioseguridad.

En el cuadro 22-6 se mencionan las relaciones de sistemas y aparatos de los animales con el sitio de ingreso de las enfermedades y el modo en que los portadores las transmiten.

Desinfección específica

Para demostrar la actividad antibacteriana, antimicoplásmica y antiprotozoaria de los desinfectantes bastan los métodos de laboratorio ordinarios; pero para determinar con certeza si un desinfectante tiene o no actividad viricida se requieren métodos que no siempre brindan la misma confianza. En vista de que el cultivo de virus requiere células, a menudo resulta difícil separar el efecto citopático del efecto viricida del desinfectante, y además constituye un reto el demostrar que se ha inactivado hasta la última partícula viral. Una manera de determinar la actividad viricida de los desinfectantes consiste en inocular animales susceptibles con un cultivo previamente inactivado con un desinfectante, manteniendo los controles positivo y negativo. Aun así, esto no garantiza que en situaciones de campo se tenga la misma respuesta. Por ejemplo, el hipoclorito de sodio es capaz de destruir fácilmente al virus de la fiebre aftosa, pero en presencia de materia orgánica el desinfectante se inactiva tanto, que ya no resulta eficaz para dicho efecto. Este tipo de investigación es tardada en extremo y muy costosa, y los estudios que se realizan con embriones de pollo, ratones lactantes y otras técnicas similares sólo brindan una idea, que casi siempre deberá corroborarse a nivel de campo con enormes costos y esfuerzos.

A continuación se enumeran algunas enfermedades virales, bacterianas y fúngicas y los desinfectantes que hasta la fecha han probado ser razonablemente eficaces contra ellas.

Virus

En el cuadro 22-7 se menciona la actividad viricida de algunos compuestos. En seguida se enumeran las enfermedades virales más comunes en animales domésticos y los desinfectantes que se usan contra ellas.

Cuadro 22-6. Relación de sistemas y aparatos y transmisión de enfermedades

Sitio de ingreso	Forma de ingreso	Enfermedad	Posible hospedador
Boca	Alimento	Salmonelosis	Caprinos
	Agua	Paratifoidea	Bovinos
	Aspiración	Salmonelosis	Bovinos
	Lamedura	Salmonelosis	Bovinos
Aparato respiratorio	Inhalación	Fiebre recurrente	Bovinos
		Influenza	Cerdos y caballos
		Enfermedad de Newcastle	Aves
Ojos	Inoculación	Conjuntivitis	Bovinos
Superficie corporal	Contacto sexual	Vaginitis	Bovinos
	Frotamiento	Hongos	Bovinos
	Heridas y cirugía	Tétanos	Caballos
	Accidentes abrasivos	Ántrax	Ser humano
	Picadura/mordedura de insecto	Mixomatosis	Moscas y conejos
	Mordedura	Rabia	Perro
Aparato urogenital	Ascendente	Pielonefritis	
	Transovárica	Pullorosis Leucosis aviar	Aves
	Transplacentaria	Enfermedad de Border	Ovinos

Adenovirus porcino tipo 2: NaOH al 2% + permanganato de potasio al 5%; cetrimida, hipoclorito de sodio y alcohol etílico al 70 por ciento.

Anemia infecciosa equina: NaOH, fenoles sintéticos, filiferina/aleína, glutaraldehído, clorhexidina, yodóforos.

Cólera porcino: cresol al 2% + hidróxido de sodio al 2%, para inactivación de virus en excretas (cuadro 22-8).

Coronavirus: etanol, isopropanol, filiferina/aleína (1:500), yodóforos, hipoclorito de sodio en superficies limpias, jabón con cresol y formaldehído.

Cuadro 22-7. Actividad viricida comprobada de algunos desinfectantes químicos

Tipo de desinfectantes	Actividad viricida*
Aldehídos (formaldehído y glutaraldehído)	Requiere de un tiempo
Bactericida catiónico	Activo contra virus en desarrollo (menos sensible que bacterias y hongos)
Cloro	Activo contra virus encapsulado o no
Gases: óxido de etileno formaldehído β-propiolactona	Viricida Penetración baja Penetración baja
Isopropranolol	Viricida contra virus encapsulados
Compuestos mercuriales	Generalmente no viricidas
Fenólicos: 2-fenilfenol	Viricidas contra virus encapsulados
Solventes: éter y cloroformo	Viricidas contra virus encapsulados
Filiferinas/aleína	Viricidas contra influenza, Marek, Newcastle y herpes

Cuadro 22-8. Desinfección en casos de cólera porcino

Nombre de la solución	Concentración (%)	Temperatura (°C)	Exposición (h)	Aplicaciones
Ortofenilfenato de sodio	–	15.6	1	1
Vapor caliente	–	69	½	1-2
Vapor caliente	–	80	½	1
Formaldehído	1.5	70-80	3	1
Formaldehído con sosa cáustica	1.5	70-80	3	1
Hipoclorito de sodio	3	20-30	24	1
Cloramina T	5	20-30	24	1
Ortofenilfenol	0.5-1.2	70-80	3	1
Hidróxido de sodio	5	80-100	2	1
Hidróxido de sodio + paracresol	2	70	3	1
Glutaraldehído amortiguado (pH 8.5)	8.5	18.5	–	1

Enfermedad de Marek: formaldehído, cresol, ácido cresílico, hipoclorito de Na^{+}, clorhexidina, cloramina T, filiferinas/aleína.

Fiebre aftosa: como es susceptible a cambios del pH se usan ácidos inorgánicos u orgánicos y álcalis (NaOH). Para cordones sanitarios se usa carbonato de sodio calcinado al 2% y cloruro de sodio 98%. Glutaraldehído, formaldehído y fenoles sintéticos (ortofenilfenol). Las paredes se empapan con una solución caliente de carbonato de sodio al 4% y los objetos que sea posible se sumergen en un tanque con carbonato de sodio al 4% (cuadro 22-9).

Fiebre porcina africana: ortofenilfenol al 1-2%.

Gastroenteritis transmisible: hidróxido de sodio al 1% + hipoclorito de sodio al 8% + formaldehído al 3%, fenoles sintéticos, hipoclorito de sodio, glutaraldehído, filiferina/aleína.

Laringotraqueítis viral aviar: yodotrietilenglicol en aerosol (160-300 mg de yodo/m^3); también se ha usado filiferina/aleína 1:500 o 1:1 000 (50 ml/m^3).

Enfermedad de Newcastle: para desinfección de cascarón de huevo se usan filiferinas/aleína 1:500; compuestos cuaternarios de amonio 1:500 a 1:1 000. Para

Cuadro 22-9. Desinfección en casos de fiebre aftosa

Nombre de la solución	Concentración (%)	Temperatura (°C)	Exposición (h)	Aplicaciones
NaOH	2	80-100	2	1
$NaCO_3$ + sal	2 98	ambiental	acordonar área	1
$NaCO_3$	4	70-80	3	1
Formalina	10	20-30	3	1
$NaCO_3$ + ácido cítrico + formol	4 2 –	60 – –	3 – –	1
$NaCO_3$ hidratado	10	70-80	3	1
Cal clorada	1 cloro activo	20-30	3	1
Monocloruro de yodo	5	20-30	3	1

Cuadro 22-10. Desinfección en casos de diarrea infecciosa en terneros

Nombre de la solución	Concentración (%)	Temperatura (°C)	Exposición (h)	Aplicaciones
Cloruro de cal	3 cloro activo	15-20	1	1
Sosa cáustica	4	70-80	1	1
Creolina	10	70-80	1	1
Suspensión de cal apagada	20	20	1	1
Formol	2	70-80	3	1

instalaciones de uso frecuente se emplean filiferina/aleína, fenoles sintéticos al 1% o cloramina T.

Panleucopenia felina (parvovirus): exposición prolongada (20 min) a hidróxido de sodio, fenoles sintéticos, hipoclorito de sodio y aún más prolongada a glutaraldehído (30 min).

Parvovirus: exposición prolongada (20 min) a hidróxido de sodio, fenoles sintéticos, hipoclorito de sodio y aún más prolongada a glutaraldehído (30 min).

Seudorrabia: los anteriores más yodóforos, filiferina/aleína.

Rinotraqueítis viral felina (virus tipo herpes): NaOH, fenoles sintéticos, filiferina/aleína, glutaraldehído, hipoclorito de sodio, clorhexidina, yodóforos.

Virus de la influenza (aviar, equina, etc.): filiferinas/aleína (1:250 o 1:500), glutaraldehído al 1-2%; fenoles sintéticos al 1-2 por ciento.

Virus de la viruela bovina: selladores de tetas con yodóforo para evitar la diseminación o con filiferinas/aleína para promover además la cicatrización.

Virus de la viruela aviar: filiferinas/aleína; formaldehído, metilbromuro, glutaraldehído, fenoles sintéticos.

Virus de la enfermedad vesicular porcina: hipoclorito de sodio, previo lavado de instalaciones para evitar la inactivación por material orgánico; formaldehído o NaOH.

Diarrea infecciosa en terneros: en el cuadro 22-10 se presentan las opciones comprobadas para su control.

Bacterias difíciles

En seguida se mencionan algunas bacterias de difícil control en explotaciones animales y los desinfectantes que se usan contra ellas.

***Brucella sp.*:** hipoclorito de Na^{+} en exposiciones de 10 min y sin materia orgánica; en presencia de materia orgánica: formalina al 1%. En piel, la yodopovidona 1:25 elimina *Brucella abortus* en 2 min (cuadro 22-11).

Esporas bacterianas: son en extremo resistentes, aun a temperaturas cercanas a los 100°C. Con hipoclorito de sodio alcohólico y estabilizado a un pH entre 7.6 y

Cuadro 22-11. Desinfección en casos de brucelosis

Nombre del desinfectante	Concentración (%)	Temperatura (°C)	Exposición (h)	Aplicaciones
Peróxido de hidrógeno en aerosol	3:50 ml/m³	Ambiental	–	1-3
Peróxido de hidrógeno en aerosol	6:25 ml/m³	Ambiental	–	1-3
Hipoclorito de sodio	20 mg Cl/L	Ambiental	0.5	1-2
Solución de cloruro de cal	Contenido activo de cloro 2-2.5	20	1	1-2
Solución de sosa cáustica	2	70-80	3	1
	10-20	Ambiental	1	1-2
Emulsión de creolina	5	70-80	1	1-3
Solución de formol	2	70-80	3	1

Cuadro 22-12. Desinfección en casos de tuberculosis en bovinos

Nombre del desinfectante	Concentración (%)	Temperatura (°C)	Exposición (h)	Aplicaciones
Solución de cloruro de cal	Cloro activo no <5	20	1	1
Sosa cáustica	3	70-80	3	3
Formol	3	70	3	3
Mezcla de sosa cáustica y formol	3	40	3	3
Cloramina T + 1% de amoniaco*	5	20	5	3

*La desinfección se puede hacer cada mes, hasta 12 meses después del parto.

8.1 y con glutaraldehído se obtiene un efecto esporicida razonable. El ácido peracético al 10% para desechos orgánicos en medios ácidos y el H_2O_2 en heridas tienen cierta eficacia esporicida. La mezcla de 0.25% de ácido peracético + un clorado que contenga 2 400 ppm de cloro activo tiene efecto esporicida considerable después de un contacto de 10 minutos.

Micobacterias: la mezcla de filiferina/aleína resultó muy activa contra varias cepas de *Mycobacterium bovis, M. avium* y *M. tuberculosis*. Se usan fenoles sintéticos + vapores de formaldehído con exposición mayor de 10 min, o fenoles sintéticos con contacto mínimo de 6 h a 23°C (cuadro 22-12).

Salmonelas: en este caso destaca la actividad de las filiferinas/aleína. Se señalan otras opciones en el cuadro 22-13.

Hongos

Para combatir los hongos se distinguen la filiferina/aleína (1:200-1:500) y el glutaraldehído al 1% en solución alcalina, y se han probado con cierta eficacia la clorhexidina y los compuestos yodóforos.

Las esporas son particularmente resistentes a los desinfectantes, y de presentarse una contaminación por ellas se recomienda el doble o el triple de la concentración indicada de los desinfectantes con respecto a lo señalado para su uso en bacterias.

Principales agentes desinfectantes y esterilizantes

Se distinguen tres grandes grupos de agentes desinfectantes y esterilizantes:

Físicos: calor, radiaciones (véanse los cuadros 22-14 y 22-15).

Químicos: óxido de etileno, formaldehído, agentes oxidantes, antisépticos, fenoles, filiferinas/aleína, cítricos, biodegradables y otros.

Filtración: con la que se separan y eliminan microorganismos presentes en fluidos.

Agentes físicos

Calor

La eficacia del calor como método de esterilización depende de la temperatura y el tiempo de exposición. Todos los microorganismos son susceptibles, en dis-

Cuadro 22-13. Desinfección en casos de salmonelosis

Nombre del desinfectante	Concentración (%)	Temperatura (°C)	Exposición (h)	Aplicaciones
Sosa cáustica	4	80-100	3	1
Creolina	18	70-80	3	1
Cal recién apagada	20	20-30	3	1
Formaldehído	2	20-30	3	1

Cuadro 22-14. Sensibilidad bacteriana al calor y a los desinfectantes en general

Bacteria	Enfermedad	Susceptibilidad al calor	Susceptibilidad a desinfectantes
Bacillus anthracis	Ántrax	Esporas: **R** Células vegetativas: **S**	Esporas: **R** Solución de formaldehído para desinfectar lana, pelo y cepillos
Brucella abortus	Brucelosis	**S**	**S** a pH ácido y desinfectantes
Campylobacter jejuni	Infecciones entéricas	**S**	**S** a desinfectantes
Escherichia coli	Varias	**S**	**S** a desinfectantes
Listeria monocytogenes	Listeriosis	**S**	Más **R** a desinfectantes que otras bacterias no esporuladas. **S** a filiferinas/aleína
Mycobacterium tuberculosis	Tuberculosis	**S**	**S** a desinfectantes
Pseudomonas mallei	Gurma	**S**	**S** a desinfectantes
Salmonelas	Salmonelosis	**S**	**S** a desinfectantes
Estafilococos	Varias	**S**	**S** a desinfectantes
Estreptococos	Varias	**S**	**S** a desinfectantes

S = susceptible; **R** = resistente a calor húmedo (55-60°C) o a desinfectantes.

tinto grado, a la acción del calor. El calor provoca desnaturalización de proteínas, fusión y desorganización de las membranas y/o procesos oxidativos irreversibles en los microorganismos. Los más usados en las industrias pecuarias son los métodos que emplean calor seco.

Calor seco: produce desecación de la célula, efectos tóxicos por concentraciones elevadas de electrólitos, procesos oxidativos y fusión de membranas. Estos efectos se deben a la transferencia de calor desde los materiales a los microorganismos que están en contacto con ellos. El aire es mal conductor del calor, y en materiales porosos el aire caliente penetra con más lentitud que el vapor de agua. La acción destructiva del calor sobre proteínas y lípidos requiere mayor temperatura cuando el material está seco o la humedad es baja. Esto se debe a que las proteínas se estabilizan mediante puentes de hidrógeno intramoleculares, que son más difíciles de romper por el calor seco (de ahí el valor de la interfase).

Ventajas: no es corrosivo para metales e instrumentos. Permite la esterilización de sustancias en polvo y no acuosas, así como de sustancias viscosas no volátiles.

Cuadro 22-15. Características de los agentes físicos

Calor seco	Acción directa de llama	Rojo incipiente Incineración
	Acción directa de generadores de calor	Estufa de calor seco
Calor húmedo	Acción del agua caliente	Baño María hirviente Calentamiento repetido Ebullición directa
	Acción del vapor de agua	Autoclave
Radiaciones	Ionizantes y ultravioleta	

Desventajas: requiere un mayor tiempo de esterilización respecto al calor húmedo, debido a la baja penetración del calor.

Llama directa: en algunas granjas se cuenta con equipo lanzallamas que permite aplicar fuego directo sobre paredes, instalaciones de metal y pisos; es costoso, y se requiere gran habilidad y pericia para manejar con seguridad el equipo.

Incineración: se utiliza para destruir material contaminado que se va a desechar. Toda explotación pecuaria debe contar con un incinerador que permita el desecho inmediato de todo aquel elemento altamente contaminante.

Calor húmedo (autoclave): se puede utilizar el calor húmedo a diferentes temperaturas con el fin de lograr la esterilización mediante autoclaves. El autoclave es un equipo que se requiere para mantener el material médico libre de gérmenes y tiene la capacidad de intercambiar el aire en su cámara por vapor de agua. La esterilización se realiza por la acción del vapor de agua a una presión de 115 libras/cm^2 y a temperaturas de 121°C, condiciones que se deben mantener durante 15-20 minutos.

El autoclave a menudo consta de un recipiente de cobre sostenido por una camisa externa metálica, que en la parte inferior recibe calor, ya sea por combustión de gas o por una resistencia eléctrica. La caldera se cierra con una tapa de bronce que tiene empaques para ajustar herméticamente. La tapa posee manómetro, válvula para el escape de vapor y válvula de seguridad que funciona por contrapeso o a resorte. Para su funcionamiento requiere agua, la cual no entra en contacto con los objetos por esterilizar, que usualmente se disponen sobre una rejilla de metal. Se cierra asegurando la tapa sin ajustar y se aplica calor, dejando abierta la válvula de escape hasta que todo el aire se desaloje y comience la salida de vapor en forma de chorro continuo y abundante, lo que indica que el aparato está bien purgado de aire. Se cierra la llave de escape y se ajusta la tapa. Se mantiene la presión y la temperatura recomendadas durante 15-20 min. Para sacar los objetos ya estériles se interrumpe la emisión de calor, se abre la válvula de escape poco a poco y se permite que entre el aire al interior del aparato. Al compensarse las presiones se destapa el autoclave.

En autoclave se esterilizan materiales de goma, látex, plásticos, telas e hilos, vidrio, líquidos, etc. Para la producción de vacunas se usa el calor húmedo a temperatura de 56°C, a fin de inactivar las paredes bacterianas.

En años recientes han cobrado importancia enfermedades como el escrapié en ovinos y la encefalopatía espongiforme en bovinos (EEB). Los virus causantes de la primera y los priones de la segunda requieren una temperatura de 130°C durante una hora.

Radiaciones

Su acción depende del tipo de radiación, el tiempo de exposición y la dosis.

Radiaciones ionizantes: producen iones y radicales libres que alteran los componentes de los ácidos nucleicos, de las estructuras proteínicas y lipídicas y otras estructuras esenciales para la viabilidad de los microorganismos. Tienen gran penetración y se utilizan para esterilizar materiales termolábiles (termosensibles) como jeringas de plástico desechables o de precisión, sondas, etc. Por su bajo costo se emplean a escala industrial pero no para medios de cultivo o soluciones proteínicas, porque producen alteraciones de los componentes.

Radiación ultravioleta: afecta las moléculas de DNA de los microorganismos porque forma dímeros de pirimidinas adyacentes, lo que induce errores en la duplicación y, por lo tanto, pérdida de viabilidad de las células. Presenta escasa penetración y se utilizan para superficies.

La desventaja de este método estriba en el alto costo de los equipos; sin embargo, algunas granjas lo manejan para desinfectar la entrada de las casetas y para los uniformes y utensilios de los empleados. Son muy recomendables en quirófanos, salas de recuperación, incubadoras, almacenes de alimentos, etcétera.

Agentes químicos

Incluyen los agentes esterilizantes, desinfectantes y antisépticos y se les clasifica como se muestra en el cuadro 22-16.

Yodo y compuestos yodados

El yodo es un elemento no metálico esencial, descubierto en 1812 por el científico Coutois. No se le encuentra en su forma elemental, pero sí en forma de yoduro en el agua de mar. El primer uso del yodo en medicina data desde 1839 como remedio para el broncocele y como tintura de yodo para desinfectar heridas; ya en 1874 se utilizó por primera vez como germicida, uso que aún es válido después de 125 años (cuadro 22-17).

Mecanismo de acción. El yodo, principalmente en su forma libre, es capaz de penetrar de manera rápida la pared celular de las bacterias. Actúa bien contra grampositivos y gramnegativos, hongos y algunos virus, y en una concentración de 1 600 ppm de yodo libre es eficaz contra esporas. Aunque todavía no se establece de manera precisa su mecanismo de acción, sí se conocen algunos aspectos como los siguientes:

- Los correspondientes derivados N-yodo se forman con funciones básicas N-H, que son parte de algunos ami-

Cuadro 22-16. Principales agentes químicos

Antisépticos	Desinfectantes y/o esterilizantes
Yodo, agentes tensoactivos y cloro	Álcalis, ácidos orgánicos e inorgánicos, óxido de etileno, cloro y compuestos clorados
Aldehídos	Aldehídos
Alcoholes	Compuestos fenólicos
Biodegradables (cítricos, algunos cuaternarios de amonio de 4ª generación y filiferinas/aleína) Biguanidinas	Biodegradables (cítricos, algunos cuaternarios de amonio de 4ª generación y filiferinas/aleína) Biguanidinas

noácidos (lisina, histidina, arginina) y con las bases de los nucleótidos (adenina, citosina y guanina). Como resultado de esta reacción se bloquean posiciones importantes en la formación de puentes de H, por lo que ocurren alteraciones letales en la estructura de las proteínas y el material genético.

- Al oxidarse el grupo S-H del aminoácido cisteína, se pierde la capacidad de las cadenas proteínicas de conectarse por puentes disulfuro, esencial en la síntesis de proteínas.
- El grupo fenólico del aminoácido tirosina forma derivados monovalentes y divalentes con los yodados.
- El doble enlace (C=C) de los ácidos grasos insaturados, al contacto con compuestos yodados, puede inducir un cambio en las propiedades físicas de los lípidos, e inmovilizar la membrana. Este último efecto es rápido e irreversible y genera cambios celulares letales.

Preparados que contienen yodo o lo liberan. En este grupo se han incluido gran cantidad de preparados que contienen yodo elemental, potasio y yoduros en agua, alcohol etílico y glicerol, o en mezclas de estos solventes. A continuación se enumeran los principales preparados de este tipo incluidos en la *United States Pharmacopeia* (USP):

Cuadro 22-17. Principales aplicaciones del yodo como desinfectante

USOS	Concentración	Condiciones	Tiempo de exposición (min)	Resultado
Agua de bebida	8 ppm	–	10	Mata gérmenes presentes en el agua
	3-4 ppm	25°C	12	Reduce bacterias 10^6/ml a menos de 10/ml
	3-4 ppm	3°C	22	Reduce bacterias 10^6/ml a menos de 10/ml
	5-6 ppm	20-25°C	10	Excelente para agua en emergencias
Acción germicida	1:20 000	Sin materia orgánica	1	Mata la mayoría de las bacterias
	1:20 000	Sin materia orgánica	15	Mata esporas húmedas
	1:200 000	Sin materia orgánica	15	Mata la forma vegetativa de bacterias
Desinfección de la piel	Tintura 1%		1.5	Mata 90% de las bacterias
	Tintura 5%		1	Mata 90% de las bacterias
	Tintura 7%		1/4	Mata 90% de las bacterias
	Sol. acuosa 1%	Piel y manos	20	Inactiva rinovirus
	Sol. acuosa 2%	Piel y manos	3	Inactiva rinovirus

- *Solución tópica de yodo*: solución acuosa que contiene 2% de yodo y 2.4% de yoduro de Na
- *Solución reforzada de yodo (Lugol)*: solución acuosa con 5% de yodo y 10% de yoduro de K; por su elevado contenido de yodo libre molecular ($[I_2]$ = 170 ppm), se considera a la solución de Lugol un poderoso desinfectante, con la desventaja de colorear o teñir de color marrón oscuro y en algunos casos irritación de los tejidos
- *Tintura de yodo concentrado*: con 2% de yodo y 2.4% de yoduro de sodio en etanol
- *Tintura de yodo concentrado*: con 7% de yodo y 5% de yoduro de potasio en etanol al 95 por ciento

Además de los preparados con agentes que forman complejos de bajo peso molecular, como la tetraglicina hidroperyodada o el compuesto malfosilciclodextrina yodada, también se considera a los yodóforos entre los principales desinfectantes de este grupo.

Yodóforos. Su nombre indica la combinación de yodo con un transportador de elevado peso molecular. En solución acuosa forman las mismas especies de yodo que las soluciones yodadas. Sin embargo, por su propiedad de formar complejos, los transportadores (polímeros) pueden reducir parcialmente las concentraciones en equilibrio de los tipos de yodo y otorgan a las soluciones de yodóforos propiedades que los hacen superiores, en algunos aspectos, a las soluciones que sólo contienen yodo. Los yodóforos (complejos de yodo elemental o triyodo con un transportador) ejercen tres funciones:

- Aumentan la solubilidad del yodo
- Proporcionan un reservorio de liberación sostenida del halógeno en forma libre
- Reduce la concentración del yodo molecular libre, evitando su efecto corrosivo

Los transportadores son polímeros neutros, como polivinilpirrolidona, glicoles poliéter, alcoholes polivinílicos, ácido poliacrílico y polisacáridos. La solubilidad de la yodopovidona (fig. 22-5) es de 5-20% en propanol/agua.

Fig. 22-5. Fórmula estructural de la yodopovidona.

Soluciones acuosas de yodóforos. La química de las soluciones acuosas de los yodóforos es más compleja que la de las soluciones de yodo. Los preparados a base de yodopovidona contienen 1-10% de yodopovidona, equivalente a 0.1-10% de yodo disponible. Las soluciones de yodóforos usadas para limpieza en general contienen uno o más agentes tensoactivos. No se deben aplicar sobre superficies que no se desea que cambien de color, y para mejorar su efecto, las superficies deben estar libres de materia orgánica. Existen grandes diferencias en la actividad de las diferentes presentaciones y marcas comerciales de yodóforos, por lo que se recomienda realizar pruebas de eficacia para cada uso que se planee.

Efectos adversos. El yodo es extremadamente tóxico por VO; puede causar disfunción tiroidea aun con dosis pequeñas, pero con exposición crónica. Los desinfectantes y antisépticos a base de yodo pueden irritar piel y mucosas (aunque los yodóforos sólo lo hacen en casos excepcionales). Si entran en contacto con una herida o quemadura amplia, puede haber absorción del yodo en cantidades altas (20-21 μg/100 ml de yodo). También se ha informado que cuando se desinfecta con yodo la piel de la madre antes del parto, el producto puede tener alteraciones temporales del tiroides, por lo que en obstetricia no se recomienda esta práctica. El yodo también puede ocasionar inflamación y sangrado de las membranas mucosas.

El tratamiento (*antídoto*) para casos de intoxicación por ingestión de yodo es el tiosulfato de sodio en dosis de 10-20 g/70 kg de peso y/o almidón en solución por VO, para disminuir la absorción.

Cloro y compuestos clorados

Aunque el cloro es uno de los elementos más ampliamente distribuidos en la Tierra, casi siempre se le encuentra combinado con Na^+, K^+, Ca^{2+} y Mg^{2+}, no en forma libre. El cloro elemental es un gas pesado de color verde-amarillento, con olor característico irritante y penetrante. No fue sino hasta mediados del siglo XIX cuando se reconocieron sus propiedades desinfectantes y desodorantes. En 1846, Semmelweiss en Viena utilizó el cloro para combatir la fiebre puerperal a pesar de sus detractores. En 1881, Koch retoma estas experiencias y demuestra el efecto bactericida de los hipocloritos. En 1894, Tranbe aprovechó las propiedades desinfectantes de los hipocloritos para potabilizar el agua, después de lo cual se estableció el proceso de cloración en muchos países. Durante la Primera Guerra Mundial, se introdujo la solución de hipoclorito de sodio al 0.45-0.50% (solución de Dakin) para la desinfección de heridas abiertas infectadas.

Mecanismo de desinfección. Aunque el cloro se encuentre en pequeñas cantidades en solución acuosa, produce un rápido efecto bactericida. Aún no está del todo esclarecido el mecanismo de acción de este efecto. Sin embargo, parece ser que la eficacia desinfectante del

cloro aumenta conforme disminuye el pH, lo cual va en paralelo a la concentración del ácido hipocloroso no disociado. Se ha comprobado que el cloro se combina químicamente con el protoplasma bacteriano para formar cloraminas. No obstante, se requiere un primer contacto de las bacterias con el cloro para que sucedan las reacciones de oxidación. Aun en pequeñas cantidades, el cloro altera la permeabilidad de la pared bacteriana, causando la salida de nucleoproteínas de la bacteria. También se ha confirmado que su efecto bactericida se debe a la inhibición de varios sistemas enzimáticos, como resultado de la acción oxidante sobre los grupos SH; esta reacción es irreversible.

La estabilidad del cloro libre disponible en solución depende de concentración del cloro, presencia y concentración de catalizadores (Ni, Cu y Co), pH, temperatura y presencia de materia orgánica e irradiación UV. La dureza del agua, por componentes como el Mg^{2+} y Ca^{2+}, no disminuye el efecto antibacteriano de la solución de hipoclorito. Por otro lado, se ha comprobado que la adición de pequeñas cantidades de yodo y bromo a las soluciones de cloro incrementa en grado significativo su actividad bactericida y viricida.

Los principales productos antimicrobianos a base de cloro son cloro líquido e hipocloritos. El cloro líquido se transforma en su fase gaseosa. En cuanto a los hipocloritos, el producto clorado que más se utiliza en desinfección es el hipoclorito de sodio (agua lavandina), que es activo sobre casi todas las bacterias, incluyendo esporas, y además es eficaz en un amplio rango de temperaturas. La actividad bactericida del hipoclorito de sodio se debe al ácido hipocloroso (HClO) y al Cl_2 que se forman cuando el hipoclorito se diluye en agua. La actividad germicida del ion hipocloroso es muy reducida debido a que por su carga no puede penetrar fácilmente la célula bacteriana a través de la membrana citoplasmática. El ácido hipocloroso es neutro y penetra con facilidad en la célula, mientras que el Cl_2 ingresa como gas. Sin embargo, su efecto se ve notablemente mermado ante la presencia de materia orgánica.

El hipoclorito de sodio se comercializa en soluciones concentradas (50-100 g/L de cloro activo), con pH alcalino y en envases oscuros que favorecen su estabilidad, pero a esas concentraciones es inactivo como desinfectante. Por ello se deben utilizar soluciones diluidas en agua corriente con un pH ligeramente ácido, con el objeto de obtener ácido hipocloroso. Por lo general se emplean soluciones con concentración de 0.1-0.5% de cloro activo. Los hipocloritos constituyen el grupo de desinfectantes más utilizados porque son poderosos germicidas (ya que controlan un amplio espectro de microorganismos), son desodorizantes, son poco tóxicos a las concentraciones indicadas, no manchan, son muy fáciles de manejar, son económicos y los residuos tóxicos a las dosis indicadas presentan un impacto moderado en el ambiente.

El hipoclorito de Ca^{2+} y Na^{+} puede combinarse con fosfato trisódico en solución 1-15%, cloramina T (Na, P-tolueno sulfocloramina), cloroazodin, halazone (ácido P-sulfon-dicloroamidobenzoico) y dióxido de cloro.

Indicaciones para el cloro y sus compuestos. Se deben usar en espacios que puedan ventilarse, para evitar efectos irritantes en el árbol respiratorio. Se deja actuar al hipoclorito al 5% en áreas contaminadas durante un mínimo de 10-20 min. Debe emplearse equipo especial de protección durante su uso.

Se emplea para la producción de hielo y en plantas procesadoras de alimentos (pollos y pescado). Para la desinfección del equipo y la planta de ordeño se usa a razón de 50-100 ppm con tiempo de contacto mínimo de 10 s y pH de 10. Se emplea así mismo en el tratamiento de aguas residuales (2 000-6 000 ppm), la desinfección de verduras o alimentos contaminados (4-5 ppm), la desinfección de heridas, en baños fungicidas para patas (0.1-1.25%) y la conservación de instrumental estéril. La cloramina T, con actividad bactericida igual a la de 50 ppm de una solución de hipoclorito de Cl, se utiliza para la desinfección de piel. El hipoclorito de Ca^{2+} se usa para el tratamiento y purificación de agua (0.6-2.0 ppm de cloro libre). El hipoclorito de Na^{+} y K^{+} es útil para la limpieza y desinfección de incubadoras.

Efectos adversos. El cloro tiene olor penetrante, y altera el sabor de los alimentos y del agua. Muchas personas y en ocasiones algunos animales son alérgicos a su contacto con piel, mucosas o vías respiratorias. Es extremadamente tóxico por VO, causa excoriaciones graves en mucosa oral, esófago y estómago que conducen a inanición y muerte, y puede producir acidosis sistémica.

En el cuadro 22-18 se listan los principales desinfectantes halogenados e indicaciones para su uso.

Agentes tensoactivos

Los agentes tensoactivos o surfactantes actúan lesionando la membrana celular, ya que desordenan la disposición de las proteínas y de los fosfolípidos, por lo que se pierde la permeabilidad selectiva de la célula y se interfiere en el metabolismo energético y en el transporte activo. Pero quizá su efecto más importante sea la emulsificación de la grasa superficial y la formación de gotas con los gérmenes incluidos, que son eliminados durante el enjuague. Aun en altas concentraciones no son esporicidas. Sus principales ventajas consisten en que son inodoros, no tiñen, no son corrosivos para los metales, son estables, no son tóxicos y son económicos. Se clasifican de manera general como sigue:

Aniónicos: jabones y ácidos grasos
Catiónicos: sales cuaternarias de amonio
Anfóteros: según el pH actúan como catiónicos o aniónicos

Cuadro 22-18. Antisépticos y desinfectantes halogenados

Desinfectante	Nombre común/ comercial	Concentración	Usos	Recomendaciones/ observaciones
Yodo	Yodo	Aplicación tópica	No se usa como tal	Es cáustico e irritante
Yodo al 2% Yoduro de Na en alcohol (2.4)	Tintura de yodo y yodoformo	Aplicación tópica	Desinfectante más eficaz para piel intacta	Dermatitis en animales hipersensibles
Yodopovidona	Betadine Isodine	Aplicación tópica	Desinfectante de piel y de instrumentos	Se inactiva con materia orgánica
Yodo + agua	Yodo diluido	5 000 mg/L H_2O	Desinfección de tetas (*Staphylococcus aureus*)	–
Complejo yodo-etanol nonil-fenol-polioxietilen-pileno, 2.5% yodo disponible, 21.95 g + ácido fosfórico al 100%, 12.48 g Vehículo cbp 100 ml	Vanodine	–	Desinfectante yodado para limpieza y desinfección de locales y equipos en instalaciones pequeñas	–
Complejo yodo-alqui-lenoxipolioxietilenetanol + ácido fosfórico 3 g Vehículo cbp 100 ml	Yodo domado	3 ml/10 L	Potente desinfectante y detergente de amplio espectro. No tóxico. Actúa en presencia de materia orgánica, la elimina y penetra, aun en grietas profundas	En avicultura, porcicultura, industria lechera, rastros, empacadoras, barcos pesqueros y frigoríficos
Nonil-fenoxietilen-etanol yodo (4%) 20 g + ácido fosfórico 1 g Vehículo cbp 100 ml	Yodo-germ-4	1 L/600 L agua	Desinfección de superficies, edificios, instalaciones e implementos avícolas y ganaderos	–

Complejo de polihidroxicilina	Xenodine	0.3-0.9%	Antiséptico local para antes de la cirugía, vaginitis y en casos de úlceras corneales	En concentraciones de 1:10 es irritante
Cloro	Cloro	0.2-20 ppm	Desinfección de agua potable, aguas negras, manos de ordeñadores, ubres de vacas, etc. Brotes de salmonelosis, *Staphylococcus aureus*. Desinfección de huevo	Utilizar derivados porque causa envenenamiento grave en concentraciones ≤1:100 000. Se inactiva en presencia de materia orgánica
Hipoclorito de sodio	Hipoclorito de sodio	0.5%	Mismo uso que el anterior	Misma recomendación que el anterior. Tiene efecto según la calidad de la materia orgánica
12% cloro activo	Cloracene o Cloramina T	1-2% 0.25-0.5% 0.1-0.2%	Irrigación de heridas. Lavado de cavidad bucal y mucosas	–
38% cloro activo	Azocloromid o Cloroazodin		Mismo empleo que el anterior	No irrita, menos eficaz. No es inactivado por materia orgánica
Complejo orgánico, derivado del monilfenoxil-polioxietileno (titulable 796), 30 g + ácido fosfórico 10 g Vehículo cbp 100 ml	Iodosol	8 ml/12 L (50 ppm) 16 ml/12 L (100 ppm)	Casetas y equipo en general. En superficies porosas o muy contaminadas	–

Ácidos aniónicos. Se obtienen a través de la saponificación de las grasas mediante una base fuerte. Desde hace tiempo se sabe que los surfactantes aniónicos, dentro de los que se encuentran los jabones y los ácidos grasos, tienen buena actividad antibacteriana bajo ciertas condiciones, y que son particularmente eficaces contra bacterias grampositivas y un poco menos contra gramnegativas. También se sabe que son más eficaces en condiciones ácidas del medio (pH 2-3). En solución acuosa el jabón se disocia para formar iones de sodio más iones de ácidos grasos. Si el agua contiene gran cantidad de sales cálcicas, el ion calcio libre reaccionará con dos iones de ácido graso para formar un precipitado o una nata en la superficie del agua. Los cationes de los detergentes catiónicos o inversos pueden neutralizar los aniones de los jabones comunes, al unirse químicamente.

Los alquil-aril-sulfonatos son los surfactantes aniónicos que han brindado mejores resultados; sin embargo, el ácido fosfórico grado alimenticio ha sido seleccionado como el más adecuado para emplearse en la industria procesadora de alimentos en la desinfección de equipo y utensilios por su bajo precio, toxicidad moderada y pocos efectos corrosivos.

Mecanismo de acción. Ejercen su principal efecto por emulsificación de las grasas; por lo tanto, deben hacer espuma, aunque de manera moderada para que no se pierda la capacidad de penetración. Al enjuagarse a fondo se eliminan gérmenes y grasa por efecto mecánico. Con base en algunas pruebas, se sabe que la combinación de surfactantes ácidos y aniónicos producen un efecto sinérgico, con destrucción bacteriana y micótica a los 30 segundos.

El rápido efecto microbicida se puede atribuir a que producen desorganización de la membrana celular, inhiben la actividad de enzimas clave, interrumpen el transporte celular y desnaturalizan proteínas celulares

De todas las actividades que desarrollan los surfactantes aniónicos, la interacción con la membrana celular parece ser la causa fundamental de su actividad microbicida. Un punto de actividad estándar se basa en que el surfactante aniónico debe estar a una concentración aproximada de 0.02% y tener la capacidad de reducir la viabilidad de 10^8 células bacterianas en 30 segundos. Con estas características, los principales surfactantes aniónicos y su porcentaje de actividad son: ácido sulfónico dodecilbenceno, 96-98%; ácido sulfónico naftaleno, 90-98%; y ácido sulfónico dodecilbenceno sal amoniacal, 50-60 por ciento.

La mayoría de los preparados a base de estos compuestos se formulan con la mezcla de bajos niveles del surfactante aniónico, ácidos orgánicos e inorgánicos, un solubilizante y pequeñas cantidades de un surfactante no iónico. En el cuadro 22-19 se enumeran los principales agentes tensoactivos, así como sus indicaciones y recomendaciones.

Ácidos catiónicos. En el año 1935, Domagk descubrió la actividad antibacteriana de las sales cuaternarias de amonio de cadena larga y que la actividad germicida mejorada dependía de que el residuo alifático largo estuviera ligado al átomo cuaternario de nitrógeno. Después del descubrimiento de las propiedades biocidas de los agentes surfactantes catiónicos, se desarrollaron varias generaciones de cuaternarios de amonio de estructura variable y de una gran importancia comercial. Su toxicidad es muy baja, mas no ofrecen plena confiabilidad para esterilizar instrumental quirúrgico, aunque sí mantienen libres de microbios los previamente esterilizados, por lo que generalmente son más usados como antisépticos. Muchos se aplican en solución alcohólica sobre la piel a manera de tinturas, y hay más preparados en solución acuosa que en ungüentos; son muy útiles como germicidas en tapetes sanitarios, agua de bebida, utensilios y equipos lecheros.

El estándar de los compuestos cuaternarios de amonio, considerado de primera generación, es el cloruro de benzalconio (cloruro de zefirán), y el principal factor que determina su eficacia como biocida es el balance de sus componentes hidrófilos y lipófilos.

La sustitución de hidrógeno en el anillo aromático por clorometilo y etilo bajo ciertas condiciones dio por resultado los compuestos cuaternarios de segunda generación, de los cuales el cloruro de alquil-dimetil-etil-bencil-amonio es el producto comercial de mayor relevancia.

Los compuestos cuaternarios de amonio de tercera generación se desarrollaron desde 1955 y son los que resultan hoy en día los más importantes; constituyen una mezcla de iguales proporciones de alquil-dimetil-bencil amonio y de cloruro de alquil-dimetil-bencil-amonio; esta combinación sinérgica de cuaternarios de amonio con una distribución específica aumenta la actividad biocida y reduce la toxicidad oral aguda (DL_{50} 0.3-0.750 g/kg). En la figura 22-6 se presentan las estructuras de algunos compuestos cuaternarios de amonio de las generaciones mencionadas.

La compatibilidad de estos compuestos con detergentes no iónicos da por resultado una formulación muy activa que ayuda a contrarrestar la influencia negativa de otros factores como la presencia de agua dura, residuos aniónicos de jabón y suelos con residuos proteínicos.

En 1965 se aplicó otro desarrollo tecnológico que fue la aminación catalítica de los alcoholes de cadena larga, lo que hizo posible la producción de desalquilmetilaminas, las cuales se pueden cuaternizar con cloruro de metilo, para obtener así los compuestos cuaternarios de amonio de cadena doble, que son los detergentes catiónicos considerados de cuarta generación. Poseen gran eficacia y tolerancia. Dos ejemplos son el bromuro de dioctil-dimetil-amonio y el bromuro de dodecil-dimetil-amonio, que se han introducido rápidamente en la industria alimentaria. Entre sus principales característi-

Cuadro 22-19. Agentes tensoactivos más usados en veterinaria

Desinfectantes	Concentración	Usos	Recomendaciones/ observaciones
Jabones aniónicos Jabón de sodio	–	Limpieza de locales, equipo y vehículos	Uso fácil y poco costoso. No se recomienda contra esporas, hongos, virus y gérmenes acidorresistentes
Jabón de potasio	–	Limpieza de locales, equipo y vehículos. Útil contra grampositivos	
Jabones catiónicos Cloruro de benzalconio	1:100 1:1 000	Antiséptico local. Desinfecta equipo lechero, instrumental quirúrgico, empacadoras y plantas de alimentos	Su actividad baja si hay materia orgánica. Es menos activo en pH ácido e incompatible con jabones y detergentes aniónicos
Alquil-dimetil cloruro de benzalconio 4.75 g Formaldehído 27 g Alcohol metílico 8.4 g Alcohol etílico 25.25 g Vehículo cbp 100 ml	10 ml/2 L H_2O	Desinfección ordinaria. Eliminación de gérmenes y esporas expulsadas por los animales enfermos y que contaminan el lugar donde estuvieron	Su actividad es menor con materia orgánica. Es menos activo en pH ácido e incompatible con jabones y detergentes aniónicos
Cloruro de bencetonio	1:1 000	Desinfección de equipo y antiséptico local	Su actividad disminuye si hay materia orgánica. Es menos activo en pH ácido e incompatible con jabones y detergentes aniónicos
Cloruro de cetilpiridino	1:100 1:10 000	Desinfección de equipo y antiséptico local	Igual que el anterior. Concentraciones altas producen mortalidad
Dodecil-dimetil-bromuro de amonio Carbamil-bromuro de tartrato	2.5-5 g/10 L H_2O 0.5 g/10 L H_2O	Desinfección en general, instalaciones, equipo y utensilios para alimentos, ubres y manos	Eficaz contra bacterias, hongos y esporas en aguas duras y con materia orgánica. Es irritante en dosis altas
Cetrimida	1% 0.1% 0.5%	Antiséptico local. Equipo lechero y manos. Crema para sellar tetas	Usado en alta concentración es irritante. Si se utiliza para tratar otitis externas es ototóxico

cas destacan excelente actividad, cierta tolerancia a los surfactantes aniónicos, a la carga proteínica y al agua dura, y escasa formación de espuma.

Recientemente salieron al mercado ciertos alcoholes muy particulares con cadena alifática. El concepto de combinación sinérgica de los cuaternarios dobles se aplicó a los cuaternarios de doble cadena, p. ej., cloruro de dialquil-dimetil amonio + cloruro de benzalconio, en una proporción 40/60. Esta nueva combinación dio origen a los cuaternarios de quinta generación, que han demostrado ser activos en las condiciones más hostiles, además de que son razonablemente económicos.

Por otro lado, ya se informa de la aparición de una nueva clase de biocidas: los cuaternarios poliméricos, los cuales son menos tóxicos que el cloruro de benzalconio estándar; estos compuestos son más suaves y seguros y también se les considera polielectrólitos; representan la sexta generación de cuaternarios de amonio. Otra combinación más reciente, que se puede considerar la séptima generación, la constituye la combinación de bis-cuaternarios (p. ej., 4,3'- y 4,4'-*bis*-piridinio monooximas) y cuaternarios poliméricos. Tienen excelente actividad antimicrobiana a concentraciones de 1-5 ppm contra bacterias de la flora oral, como *Bacteroides gingivales*, *Actinomyces viscosus* y *Streptococcus mutans*.

Mecanismo de acción. Se estima que el mecanismo de acción de los compuestos cuaternarios de amonio se basa en su adsorción a la membrana citoplásmica, con la consecuente alteración de la permeabilidad y formación de esferoblastos. Los componentes celulares se filtran a

Fig. 22-6. Fórmulas estructurales de cloruro de bencetonio, clorururo de benzalconio y compuestos cuaternarios de amonio de doble cadena.

través de la pared celular bacteriana externa y se unen al antiséptico catiónico, con lo que ocurre daño o lisis.

Los elementos que componen el mecanismo de acción son adsorción del desinfectante a la superficie de la membrana celular, difusión a través de la membrana citoplásmica, unión a dicha estructura, rotura de ésta, liberación de iones K^+ y pérdida de otros componentes citoplásmicos, precipitación del contenido celular y muerte.

El grado de destrucción bacteriana depende de seis factores: concentración del desinfectante, naturaleza de las células bacterianas y densidad, tiempo de contacto, temperatura del medio, pH y presencia de materia orgánica.

Álcalis

Cal, cal viva u óxido de calcio. Posee bajo poder desinfectante. Al combinarla con agua se forma hidróxido de calcio, que incrementa en grado notable su acción desinfectante al liberar gran cantidad de calor. Sin embargo, se recomienda combinarla con creolina al 1-2% y formol al 3%, con lo cual se transforma en un producto con efecto bactericida y esporicida muy seguro y que actúa además como desodorante. Se puede combinar con azufre sublimado para el control tópico de ectoparásitos. Se recomienda para desinfectar pisos, paredes, excretas, cercas, fosas con restos orgánicos, etcétera.

Sosa o lejía (hidróxido de sodio). Es una solución que debe contener cuando menos 94% de hidróxido de sodio, ya que gran cantidad de materia orgánica merma su eficacia. Este compuesto también puede actuar en concentración de 2-3% cuando se disuelve en agua caliente, y combinada con cal viva al 1% despide gran cantidad de calor y puede aumentar su potencia. Se emplea en edificios, corrales, cercas, fosas, comederos, etcétera.

Al 2-5% es útil contra la mayoría de las bacterias, parásitos y virus. Puede matar la espora del ántrax, pero no las de *Mycobacterium sp.* Tiene la desventaja de corroer el aluminio, textiles y la piel. El hidróxido de sodio no se usa en suelo agrícola ya que abate su fertilidad. Es eficaz en diluciones al 0.2% contra virus en pisos de laboratorios y lugares infectados por animales enfermos, por lo que es innecesario usarlo a mayores concentraciones. Se sabe que la forma de aplicación del producto determina la eficacia de la desinfección; en este caso se recomienda el uso de una bomba aspersora porque permite una penetración adecuada, pero hay que conocer el volumen que se requiere asperjar en cada parte de la construcción que se vaya a desinfectar. En el cuadro 22-20 se muestran algunos ejemplos de importancia para la desinfección con solución de cal, que es una de las sustancias que se utiliza en mayor volumen en las industrias pecuarias.

Luego de su aplicación deben transcurrir dos a cuatro días para que "se apaguen" la sosa o la cal. Se debe evitar el uso de álcalis sobre tejidos, ya que irritan piel, pezuñas y cascos de los animales. No es raro observar irritaciones graves, por ejemplo, en cerdos que fueron introducidos a un local con cal activa. En el cuadro 22-21 se mencionan algunos de los desinfectantes álcalis que más se usan en veterinaria.

Ácidos orgánicos e inorgánicos

Estas sustancias en general son corrosivas y costosas para utilizarse de modo rutinario; no obstante, se usan en casos especiales para desinfección y ocasionalmente para antisepsia (cuadro 22-22).

Dióxido de azufre

Al quemarse desprende gases que se utilizan para desinfectar bioterios, almacenes de alimento, etc.; se aplica 0.5 kg por cada 3 m^3. Si se humedecen las paredes, se forma ácido sulfúrico que tiene efectos desinfectantes intensos. Se debe cerrar el local durante 24 h. Se emplea poco por ser corrosivo.

Cuadro 22-20. Relación aproximada entre superficie por desinfectar con cal* y volumen de desinfectante

Lugares y objetos por desinfectar	Unidad de medida	Cantidad (L)
Superficie de comederos o bebederos con texturas de cemento liso	1 m^2	0.5-1
Superficie de instalaciones con piso de asfalto	1 m^2	0.5-1
Superficie de instalaciones con piso de tierra	1 m^2	3-5
Estiércol semilíquido	1 L	1-2
Ropa de trabajo, costales, cortinas, etc. (se rocían)	1 kg	4-5
Utensilios y aperos del ganado (sumergirlos en la solución)	1 kg	2
Autos y vehículos para alimentos, animales, cadáveres, etc.	1 unidad	1-2

* En este caso se ejemplifica la solución de cal. Para reducir el volumen indicado y hacer más fácil la operación, se recomienda la adición de formaldehído al 3%, creolina al 2% o cloro en forma de hipoclorito de Na^+ al 5-10 por ciento.

Cloruro de etileno

Es un gas tóxico que esteriliza el alimento de animales gnotobióticos. Se expende en ampolletas suficientes para unos 2 m^3, o bien se usa al 10% en CO_2 con 12% de gas freón.

Aerosoles de propilenglicol y trietilenglicol

Se utilizan para desinfección de locales cerrados. El equipo para aplicarlos en forma de aerosol es costoso, y los lugares tratados deben lavarse posteriormente.

Diclorometaxilenol

Se utiliza al 1% para desinfectar salas de necropsias, cirugía, etc. Es poco tóxico y más eficaz que el fenol, y tiene amplio espectro, pero es costoso.

Dazomet

Su fórmula es (3-5 dimetil-1-3-5-2H-tetrahidrotiadiazida-2-tiona). Se emplea mezclado con agua en forma de gas, o en polvo para la desinfección de huevo y locales contaminados por bacterias, en especial por salmonelas.

Bromuro de metilo

Se recomienda a razón de 2.25 g/L a temperatura ambiente para esterilizar material usado en la industria apícola, en piscicultura y para el instrumental usado en trasplante de embriones. La esterilización debe realizarse en espacios ventilados, ya que el gas que se desprende es muy tóxico.

Cuadro 22-21. Álcalis desinfectantes más utilizados en veterinaria

Desinfectante	Concentración	Usos	Recomendaciones/ observaciones
Sosa cáustica	2-5% durante 12 h	Brotes tanto de cólera como de erisipela en porcinos, brucelosis	Uso rural. No menos de 94% de NaOH
Cal y derivados, óxido de cal (cal viva)	Al menos 95%	Lechada de cal o polvo para patios y locales. En brotes de brucelosis, salmonelosis y pasteurelosis	Uso común a nivel rural
Hidróxido de calcio	Al menos 140 mg $Ca(OH)_2$/100 cm^3 de agua a 25°C	Excretas, locales, patios, establos. En brotes de brucelosis, salmonelosis y pasteurelosis	Uso común a nivel rural. Fácil manejo y bajo costo
Solución sulfurada de cal		Erradicación de parásitos externos	Uso común a nivel rural. Fácil manejo y bajo costo

Cuadro 22-22. Ácidos orgánicos e inorgánicos más usados en veterinaria

Desinfectante	Concentración	Usos	Recomendaciones/ observaciones
Ácido clorhídrico	Solución al 4% Solución 1:1 000	Brotes de salmonelosis	Poco usado por toxicidad, costo alto y difícil aplicación
Ácido bórico	Solución al 2% en agua o polvo	Bacterias poco resistentes. Ilegal para conservar alimentos	Muy tóxico en alta concentración. Puede causar quemaduras de primer grado
Ácido salicílico		Fungicida en piel	Para micosis cutáneas
Ácido mandélico	12 g/día	Infecciones urinarias	
Ácido benzoico	0.1%	Conservador alimentario	Sus ésteres se usan como conservadores de medicamentos
Ácido carbólico	Solución 1-5%, tibia o caliente	Establos, cuadras y gallineros	Venenosos. No usar en utensilios para agua y alimento
Ácido fosfórico con yodóforos pH 3-5	800 mg/L a 25°C/20 h	Casetas avícolas infectadas con salmonelas	Útiles para material pegado a muros

Compuestos de plata

El nitrato de plata se usa para la desinfección de frutas y verduras, que se sumergen en soluciones muy diluidas. En concentración 1:100 000 se utiliza como antiséptico local y para desinfección de instrumentos y equipo; en solución 1:4 000 es bactericida contra salmonelas. El picrato de plata tiene efectos astringentes, y en solución 1:10 000 mata las esporas de *Bacillus anthracis.* Las sales de plata tienen acción corrosiva, astringente y bactericida por su efecto precipitante sobre las proteínas, por lo que deben utilizarse muy diluidas cuando se usan sobre piel con quemaduras, para evitar infecciones.

Metales pesados (compuestos de mercurio)

Los mercuriales como el timerosal y el mercurocromo se utilizaron frecuentemente durante una época. Su valor antiséptico es débil, y dada su potencial toxicidad, por la presencia del mercurio, se prefieren otros antisépticos y desinfectantes modernos con mejores cualidades de eficacia y seguridad (véase cuadro 22-23).

Colorantes antisépticos

Algunos antisépticos acridínicos como acriflavina, azul de metileno y violeta de genciana tienen también un efecto germicida débil, tanto así que difícilmente se les podría llamar antisépticos. Sin embargo, gozan de popularidad porque su color tiene un efecto psicológico, tanto en los dueños de los animales como en el médico veterinario. Por ello existen preparados combinados con otros antisépticos, antibióticos, insecticidas, o ambos compuestos, que basan su comercialización en la presencia del color y no en la del principio activo real (véase cuadro 22-24).

Alcoholes

Los alcoholes alifáticos ordinarios son buenos desinfectantes. El más comúnmente utilizado es el alcohol etílico, aunque también se han usado el alcohol propílico y el isopropílico como desinfectantes de piel, instrumentos y agujas.

En general, los alcoholes no poseen poder contra las esporas. Ciertos alcoholes, como el propilenglicol, se utilizan para desinfectar el aire, como conservadores alimenticios y en combinación con otros desinfectantes (halógenos, generalmente) para formar las llamadas tinturas, logrando así unir las acciones de dos desinfectantes y obtener mayor eficacia. Un ejemplo es la combinación de cloramina T (3%) y alcohol (20%) para la desinfección de refrigeradores.

Alcohol etílico. Se obtiene de la fermentación de los monosacáridos de la caña de azúcar en solución al 80-95%. Es un líquido incoloro de olor vivo y sabor quemante. Su fórmula es CH_2OH y tiene densidad de 0.816 a 15°C; el punto de ebullición es de 80°C. Es fácilmente flamable, y miscible en éter, agua, cloroformo, glicerina y aceite de ricino.

El alcohol que normalmente se expende se encuentra a 96°; se recomienda agregar a un litro de alcohol de 96° una cantidad de casi 250 ml de agua para diluirlo al 70%, ya que a esta concentración es el antiséptico más utilizado para desinfectar la piel antes de aplicar

Cuadro 22-23. Compuestos de mercurio más conocidos

Desinfectante	Concentración	Usos	Recomendaciones/ observaciones
Bicloruro de mercurio	1: 1 000	Lavado de cristalería, material de laboratorio, equipo de hule, instrumental, excretas	No es activo contra esporas. Corroe metales y coagula las proteínas
Mercurio al 49% en solución de alcohol + acetona + agua + colorante	1:1 000	Antiséptico eficaz en piel	Incompatible con ácidos, sales de metales pesados y yodo
Nitromersol 0.5% + acetona 10% + alcohol 50%		En forma de tintura	Insoluble en agua
Nitrito-fenil-mercurio	1:1 500	Ungüento	Soluble en agua. Insoluble en éter, alcohol, acetona, cloroformo
24-26% de mercurio	2-10%	Ungüento profiláctico para primeros auxilios; antiséptico	
Cloruro de mercurio-amonio	5%	Ungüento antiséptico y parasiticida; útil en casos de seborrea y dermatitis	

inyecciones, para la desinfección de las manos de los cirujanos, y en general para limpiar la grasa de la piel. Con fines de mayor eficacia se recomienda primero lavar el área con agua y jabón para remover la grasa superficial y después aplicar frotando el alcohol generosamente, para retirar aún más la grasa.

El alcohol etílico ejerce sobre las bacterias una acción deshidratante, por lo cual se tiene que evaporar para tener la seguridad de que ha completado su actividad; mientras la superficie tratada se encuentre aún húmeda con restos de alcohol, no se puede considerar aséptica. Cuando se utiliza en un área de piel como antiséptico antes de inyecciones se recomienda aplicar con un algodón empapado pero no chorreando, y dejar secar (sin soplar) antes de inyectar, pues de otra manera se contaminará más el área con las bacterias provenientes de la exhalación humana.

Se utiliza también como anestésico local, pero puede necrosar las fibras nerviosas. La ingestión de cantidades grandes de alcohol etílico tiene efecto narcótico sobre el SNC. El alcohol posee afinidad por las estructuras que contienen lípidos en los microorganismos y actúa destruyendo la cubierta lipídica de la membrana celular. Narcotiza los sistemas enzimáticos esenciales en el interior de las bacterias y tiene la desventaja de que en altas concentraciones precipita las proteínas y llega a encerrar

Cuadro 22-24. Principales colorantes antisépticos aún usados en veterinaria

Desinfectante	Concentración	Usos	Recomendaciones/observaciones
Acriflavina	1:1 500	Antiséptico local	
Clorhidrato de acriflavina	1:1 000 o 1:1 500	Antiséptico local	Tricomonicida en prepucio
Hemisulfonato de probavina	1:1 000	Antiséptico local	
Azul de metileno	1%	Antiséptico local	
Violeta de genciana	1%	Antiséptico local	
Anaranjado de acridina	1:2 000		
Rojo escarlata	5%	Antiséptico local	Promueve epitelialización de heridas y úlceras

en el precipitado a virus, bacterias y hongos. Puede ser irritante si se aplica de modo inadecuado.

La mayoría de los alcoholes que se encuentran en el mercado son de uso y origen industriales y si se ingieren pueden ser sumamente tóxicos, al grado de causar ceguera, lesiones neurológicas y muerte.

Aldehídos

Resultan de la oxidación simple de los alcoholes. Su utilización empírica se remonta a la antigüedad, ya que con el formaldehído alcanzaba grandes posibilidades la conservación de alimentos por medio del proceso de ahumado.

Los aldehídos son agentes alquilantes que actúan sobre las proteínas de los microorganismos, lo que provoca modificaciones irreversibles de enzimas e inhibición de las actividades enzimáticas (adición nucleofílica de los grupos $-NH_2$ y -SH); reaccionan con los grupos amino libres de las proteínas para formar productos de adición. El radical aldehído se condensa con los radicales amino para formar axometinas, que en concentraciones altas precipitan las proteínas. En concentraciones adecuadas destruyen las esporas.

El *glutaraldehído* es el único esterilizante eficaz a temperaturas bajo cero. El *formaldehído gaseoso* se obtiene por calentamiento del paraformaldehído [$(CH_2O)_n$], lo que produce la despolimerización de este compuesto y la liberación del formaldehído; como gas se utiliza para descontaminar edificios.

Formalina. Así se conoce la solución que contiene 34-40% de formaldehído y 10-15% de alcohol metílico en solución con agua. Es un líquido incoloro de olor picante con densidad de 1.09 a 10.8 a 10.5°C. En solución 5:1 000 se emplea para desinfectar instrumentos, y en soluciones 1.5:1 000, para lavar heridas o cavidades. No penetra la materia orgánica, por lo que hay que lavar muy bien antes de su aplicación.

Formaldehído. Su fórmula es CH_2O (HCHO); es un aldehído fórmico y metílico. Tiene peso molecular de 30.6. Es un gas incoloro de olor picante, con densidad relativa de 1.04 con respecto al aire. Se licua a 21°C y se solidifica a 92°C. Es soluble en agua y alcohol. Aunque es un desinfectante poderoso cuando está en solución acuosa de formalina al 10%, su principal uso es como gas fumigante. El gas formaldehído está disponible en el mercado en solución acuosa al 40% (37% por peso), conocida como formalina, pero también como polvo paraformaldehído que contiene 91% de formaldehído. Se debe evitar el contacto directo con la piel, ya que la irrita. El límite permisible de contacto con formaldehído es de 15 min. La concentración legal es de 2 ppm. El calor necesario para que se desprenda el formaldehído de la formalina se produce mejor en combinación con permanganato de potasio.

Recomendaciones para la mezcla de permanganato de potasio y formalina. Se mezclan dos partes (por volumen) de formalina con una parte (por peso) de permanganato de potasio. Esta mezcla produce una explosión completa de gas. Para fumigar bajo diferentes condiciones es necesario el uso de varias concentraciones del gas formaldehído; se utiliza con frecuencia en la industria avícola, y habrá que considerar que el gas es nocivo para el embrión vivo y el pollito recién nacido; por ello se deberá tener mucho cuidado en la concentración y el tiempo que dure la fumigación, para que se eliminen la mayoría de los patógenos sin causar la muerte del embrión y los pollitos.

La concentración normal se obtiene con la mezcla de 40 ml de formalina con 20 g de permanganato de potasio por cada 2.83 m³ de espacio. La presencia del gas formaldehído se incrementa en presencia de calor y humedad, por lo que al fumigar, la temperatura del aire debe ser cercana a los 24°C, y la humedad relativa, llega a ser de 75% o más.

En el cuadro 22-25 se enumeran las principales recomendaciones para el uso del formaldehído en aves.

Cuadro 22-25. Recomendaciones para el uso de formaldehído como gas en la industria avícola

Útil en la fumigación de:	Concentración	Tiempo de fumigación (min)	Neutralizador (hidróxido de amonio)
Huevos incubables recién puestos	3 X	20	No
Huevos en incubadora (1er día)	2 X	20	No
Pollitos en nacedoras	1 X	3	Sí
Cuarto de incubación	1 X, 2 X	30	No
Nacedora entre nacimientos	3 X	30	No
Cuarto de lavado	3 X	30	No
Cajas para pollito, tapetes	3 X	30	No
Camiones	5 X	20	Sí

Paraformaldehído. Es la forma sólida del formaldehído + permanganato de potasio; necesita 75% de humedad y 20°C durante la esterilización. Esta combinación es muy eficaz. Hay que recordar que el gas liberado es tóxico, irrita piel y ojos y causa dolor de cabeza y alteraciones del sueño, por lo que se requiere protegerse con ropa adecuada y ventilar los locales después de la fumigación. Nunca debe mezclarse con ácido clorhídrico, pues esta combinación causa cáncer en seres humanos.

Glutaraldehído. Es otro derivado del formol que en solución sirve para desinfectar y esterilizar plásticos, metales, vidrio y gomas. Los objetos se deben sumergir durante 10 min para lograr la desinfección, y durante 30 min para una esterilización completa. Como ya se dijo, el glutaraldehído es el único esterilizante eficaz a temperaturas bajo cero.

Desventajas de los aldehídos. Se utilizan como desinfectantes y esterilizantes, pero se ha demostrado su efecto genotóxico y cancerígeno tanto por contacto, por VO y por vía aérea. Pueden modificar o incluso destruir la sensibilidad de los sentidos de olfato, tacto y gusto, y solamente se deberán utilizar en lugares en que no haya contacto con el ser humano. Su olor es penetrante, irritante y desagradable. No se deben utilizar en lugares donde se manejen o almacenen alimentos, pues alteran su sabor. El preparado se polimeriza rápidamente si el pH del medio no está alcalinizado, y pierde con rapidez su poder microbicida.

Recomendaciones. No deben aplicarse sin equipo protector para los operarios. Tampoco se usarán en ambientes refrigerados, pues pueden perder su eficacia (excepto el glutaraldehído).

En el cuadro 22-26 se presentan los principales alcoholes y aldehídos utilizados en medicina veterinaria, así como sus usos y recomendaciones.

Compuestos fenólicos

El fenol o ácido carbólico ha sido objeto de numerosas investigaciones desde que Lister lo utilizó como germicida. Aunque ya no se utiliza como agente antibacteriano, no está del todo abandonado. Es similar al glutaraldehído, pero menos eficaz y con un olor más desagradable y duradero; es muy irritante, y deja residuos que persisten largo tiempo luego de tratar las superficies. El fenol y sus derivados presentan varios tipos de efecto bactericida. En concentraciones elevadas actúan como un veneno protoplásmico que penetra y rompe la pared celular, precipitando las proteínas celulares. Son desinfectantes que provocan lesiones en la membrana citoplásmica porque desordenan la disposición de las proteínas y fosfolípidos. Producen cambios importantes en la permeabilidad de

Cuadro 22-26. Aldehídos y alcoholes más utilizados

Desinfectante	Concentración	Usos	Recomendaciones/observaciones
Formaldehído 37%, gas	1-2% 50 ml/m^3	Viricida rápido y eficaz para fumigación de edificios	Las exposiciones prolongadas son dañinas. Mata el epitelio escamoso, causando desensibilización
Formaldehído 8% en alcohol al 70%		Desinfección de instrumental	Irrita tejidos y ojos. Endurecimiento y arrugamiento de tejidos. En solución alcohólica es flamable. Casi nunca se usa
Alcohol + agua	Tópico	No se usa solo. Antiséptico y germicida	No se emplea solo. Al 70% es el más eficaz
Formol + sulfato de cobre	3% 2%	Lavado de cascos y pezuñas	Muy eficaz para controlar laminitis y gabarro
Formaldehído + permanganato de potasio		Desinfección de parvovirus canino (en gas) y para controlar y tratar gabarro (líquido, 20°C)	El gas es tóxico e irritante para piel y ojos. El líquido es irritante; su efecto en pezuñas dura una semana
Glutaraldehído	2%	Desinfección y esterilización de instrumental delicado. Control de mastitis. Se trata de un viricida eficaz	Más eficaz a 70°C; para esterilizar se necesitan 10 a 12 h Se vaporiza para desinfectar equipo de neumología o anestesia inhalada

la membrana celular, provocando la salida de elementos celulares, filtración de compuestos celulares, inactivación de enzimas y lisis microbiana. Inactivan los sistemas enzimáticos esenciales a bajas concentraciones. En general, las bacterias gramnegativas presentan mayor resistencia a los fenoles que las grampositivas.

Se ha comprobado que el fenol al 5% inactiva los virus lipófilos y los hidrófilos, pero el *o*-fenilfenol resulta en estos casos 10 veces más activo que el fenol. Las sustituciones del anillo fenólico por una cadena alquilo de más de seis carbonos de longitud aumenta el efecto antibacteriano de los fenoles, tal vez al alterar la tensión superficial. Las cadenas rectas tienen mejor actividad que las ramificadas.

La halogenación aumenta la actividad antibacteriana del fenol. La combinación de alquilo y sustitución de halógeno, que confiere mayor actividad antibacteriana, depende de que el grupo alquilo esté en la posición *orto* en el grupo fenólico y que el halógeno esté en la posición *para*.

Los únicos derivados del fenol que se utilizan a la fecha en clínicas, hospitales y granjas son *o*-fenilfenol, *o*-bencil-*p*-clorofenol y *p*-ter-aminofenol. Tienen amplio espectro (bacterias grampositivas y gramnegativas, hongos, micobacterias y algunos virus lipófilos), cierto grado de tolerancia a una alta carga de materia orgánica y mayor biodegradabilidad que el fenol. Son apropiados para desinfección general en instalaciones abiertas (no son esporicidas). Se usan en formulaciones acuosas/alcohólicas y se recomienda aplicarlos en concentraciones de 400-1 300 ppm (cuadro 22-27).

El *o*-fenilfenol en altos niveles de etanol presenta excelente actividad contra *Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus, Salmonella choleraesuis, Mycobacterium tuberculosis* y poliovirus.

Bisfenoles. Los bisfenoles están formados por dos grupos fenólicos unidos por varios enlaces, y su actividad depende de la unión directa entre los dos grupos; la máxima actividad se encuentra con el grupo OH en la posición 2,2' del bisfenol; la halogenación del bisfenol le confiere mayor actividad biocida.

Los derivados orto-alquilo del *p*-clorofenol son más germicidas que los derivados para-alquilo del *o*-clorofenol. La mayoría de los desinfectantes de este grupo poseen gran actividad bacteriostática y fungistática. Entre los más eficaces están el 2,2'-etilen-bis(4-clorofenol) y el triclorofenol (hexaclorofeno); sin embargo, son sustancias con alto potencial tóxico ya que pueden ocasionar fotosensibilización y neurotoxicosis.

Nitrofenoles y aminofenoles. La introducción del grupo nitro en los núcleos del fenol y del cresol generó los nitrofenoles, con aumento de su efecto antimicrobiano. Los mejores ejemplos son el *p*-nitrofenol y el *o*-nitrofenol, que actúan contra especies de salmonela y estafilococos. Los aminofenoles más utilizados por su potencia son el 2,4-diaminofenol y el *o*-aminofenol.

Óxido de etileno

El óxido de etileno es un agente alquilante que se une a compuestos que tienen hidrógenos lábiles como los grupos carboxilo, amino, sulfhidrilo, hidroxilo, etc. Destruye bacterias, virus y esporas. Se utiliza en la esterilización gaseosa, generalmente en la industria farmacéutica, y sirve para esterilizar sin deterioro materiales termosensibles, artículos de goma, plástico y material desechable, metal, madera, lana, piel, papel y productos farmacéuticos,

Cuadro 22-27. Fenoles más comunes en la práctica veterinaria

Desinfectante	Concentración	Usos	Recomendaciones/ observaciones
Fenol	1% 3-4% 5%	Antibiótico local. Desinfección de instrumentos, locales, equipo	–
Fenoles sintéticos 20.5 g + detergente 9.6 g + vehículo cbp 100 ml	4 ml/L H_2O 12 ml/L	Contra bacterias, virus y micosis en bovinos, ovinos, porcinos, equinos, caninos, felinos, aves, conejos, etc.	Actúa en presencia de materia orgánica, jabón, detergente, aguas duras, medios ácidos o alcalinos; no es cáustico, volátil, corrosivo ni tóxico
Cresol	2%	Desinfección de locales, equipo	–
Solución jabonosa de cresol al 50%	2%	Desinfección de locales, equipo	–
Timol	1-10%	Desinfección de locales, equipo	–

incluso ya empaquetados con sustancias permeables a este gas como polietileno, celofán y nylon. Es muy peligroso por ser altamente flamable, explosivo y cancerígeno.

El óxido de etileno actúa como bactericida y esporicida, con gran poder de penetración en sustancias porosas, y es eficaz a bajas temperaturas; para evitar su poder explosivo y su alto potencial flamable se mezcla con CO_2 en una proporción de 7-15 veces el volumen de óxido de etileno.

El tiempo de esterilización que requiere el material depende de múltiples variables como el vacío que se produce, la humedad, la concentración del gas (expresada en g/L) y la temperatura (a menor temperatura mayor tiempo de exposición requerido). El gas se adquiere en cilindros metálicos o cartuchos que vaporizan a 10°C. Todos los artículos deberán airearse durante por lo menos 6 h después de haberse esterilizado. En el cuadro 22-28 se listan los principales oxidantes, así como sus usos y recomendaciones.

Peróxido de hidrógeno

El peróxido de hidrógeno o agua oxigenada es un desinfectante que se considera muy seguro, al grado que ha sido aprobado para su uso en alimentos en muchos países. Una de sus principales aplicaciones es en la esterilización de recipientes (contenedores) para la preservación aséptica de alimentos como leche fresca y jugos de frutas. Se destruye con facilidad con calor o por acción de enzimas como catalasa y peroxidasa, originando oxígeno y agua como productos finales. También se emplea en la desinfección de materiales inanimados. Se desarrolló un proceso electroquímico para producir preparados puros en grandes concentraciones, los cuales son estables aun a temperaturas elevadas y tienen vida media más prolongada. Así mismo, se emplea en la purificación de agua. Se ha observado que el peróxido de hidrógeno al 0.1% a 54°C por 30 min reduce el recuento bacteriano (coliformes, especies de estafilococos, salmonelas y clostridios) en leche cruda en 99.99%. También se ha demostrado su actividad viricida contra rinovirus. Al 10-20% se usa como esporicida.

Mecanismo de acción. El peróxido de hidrógeno está presente de manera natural en la leche y la miel y es un residente normal de los tejidos como resultado del metabolismo celular. También está presente en las membranas mucosas en donde actúa como un poderoso oxidante, solo o en combinación con tiocianato. El peróxido de hidrógeno de los fagocitos es el responsable de la destrucción bacteriana. El radical OH– es el oxidante conocido más potente, y se cree que el peróxido de hidrógeno ejerce su efecto biocida por este mecanismo. El grupo OH– puede atacar los lípidos de la membrana, el DNA y otros componentes esenciales de la célula.

El peróxido de hidrógeno es activo contra una gran variedad de microorganismos, como bacterias, levaduras, hongos, virus y esporas. Ha demostrado ser muy eficiente en el lavado de huevo en las incubadoras, pues disminuye la carga bacteriana de manera significativa sin afectar al embrión ni reducir la fertilidad. Se le puede combinar con 100 µm de sulfato de cobre y 0.28 µm de peróxido de hidrógeno y actúa contra *Clostridium sp.* En el cuadro 22-29 se presentan las diluciones y el espectro antibacteriano del peróxido de hidrógeno.

Cuadro 22-28. Oxidantes más comunes

Desinfectante	Nombre común	Concentración	Usos	Recomendaciones/ observaciones
Peróxido de hidrógeno (H_2O_2)	Agua oxigenada	3% H_2O_2 1:10 000	Antiséptico tópico y desinfección de locales	No usar en cavidades cerradas
Permanganato de potasio	–	1:10 000	Fumigación de huevo. Problemas de balanitis	Es irritante y cáustico
Peróxido de zinc	–	1:10 000	Contra microcerófilos y algunos aerobios como *S. haemolyticus*	–
Óxido de etileno; dióxido de carbono	Óxido de etileno	–	Bactericida y viricida (presente como enterovirus, paramixovirus, poxvirus y parvovirus)	Actúa en presencia de materia orgánica

Cuadro 22-29. Actividad antimicrobiana del peróxido de hidrógeno contra bacterias y virus

Microorganismos	Concentración (ppm)	Letalidad (min)
Bacterias		
Staphylococcus aureus	1 000	60
Streptococcus	25.8×10^4	0.2
E. coli	1 000	60
Aerobacter	500	10
Staphylococcus	30	10
Levaduras		
Torula spp.	500	180
Virus		
Rinovirus tipos IA, IB y 7	0.75×10^4	180
Poliovirus tipo 1	1.5×10^4	75

Desinfectantes biodegradables

Son desinfectantes naturales a base de extractos de cítricos o a base de aleína/filiferinas, altamente eficaces contra bacterias, hongos, virus y micoplasmas. Su mecanismo de acción depende de su actividad tensoactiva, la cual altera el aporte energético necesario en las distintas fases de duplicación bacteriana cuando el fármaco se une a la membrana celular, causando alteración de la permeabilidad. Además, al ser desinfectantes catiónicos naturales, inhiben la respiración y la producción de proteínas indispensables para el metabolismo de los grampositivos y gramnegativos. Poseen además la propiedad de ser absolutamente biodegradables, por lo que se les considera desinfectantes ecológicos.

Algunas características de los desinfectantes biodegradables son acción rápida, acción residual, solubilidad total, ausencia de irritación de piel y mucosas, bajo costo, amplio espectro (aerobios y anaerobios, hongos y virus), atoxicidad para los animales y el ser humano, efecto desodorizante por su acción contra microorganismos putrefactores, mayor eficacia que otros en presencia de materia orgánica, eficacia en concentraciones bajas e inocuidad para la fertilidad de los huevos.

Los resultados de los estudios con aleína/filiferinas/cítricos indican que son productos estables y útiles en diluciones hasta de 1:2 000, pero que demuestran su mayor eficacia en el rango de 1:500 a 1:1 000. Para desinfección en áreas muy contaminadas o que requieran un efecto de desinfección en segundos, se encontró que la dilución 1:150 tiene eficacia del 99.99% en 20 s. No son corrosivos ni tóxicos; se usa la misma dilución para antisepsia en manos y piel. Pueden potabilizar a una dilución de 1:1 000 como promedio. En diversos estudios en aves y cerdos que consumieron el producto se observó mejor rendimiento en canal. Tienen efectos viricidas contra varias familias, y son activos contra la mayoría de los patógenos en diluciones de 1:500 y 1:1 000, con excelente eficacia fungicida a las mismas concentraciones.

No son embriotóxicos ni teratógenos. No afectan la incubabilidad del huevo y muestran excelente eficacia para la desinfección de casetas y zahúrdas.

Se calcula un periodo de degradación ambiental de tan sólo tres días, por lo que su eficacia se basa en la destrucción inicial y no en un efecto residual; son altamente solubles, incluso en condiciones de agua con dureza extrema.

Espectro. El espectro de los desinfectantes biodegradables se resume a continuación. Véase también cuadro 22-30.

Bacterias: *Staphylococcus sp., Pseudomonas aeruginosa, Escherichia coli, Proteus mirabilis, Streptococcus sp., Salmonella sp., Shigella sp* y *Mycoplasma sp.*
Virus: Newcastle, Marek, influenza aviar, bronquitis infecciosa, fiebre porcina y rabia.

Cuadro 22-30. Concentraciones mínimas inhibitorias de la combinación aleína/filiferina para bacterias, hongos y virus

Microorganismo	Dilución máxima inhibitoria
Staphylococcus aureus	1:800
S. pyogenes	1:900
Streptococcus feacalis	1:800
Salmonella choleraesuis	1:600
*Salmonella typhi**	1:250
*S. gallinarum**	1:250
*S. pullorum**	1:500
*S. dublin**	1:250
E. coli	1:100
Aspergillus niger	1:500
A. oryzae	1:900
A. parasiticus	1:700
A. flavus	1:900
Fusarium oxysporum	1:800
Penicillium sp.	1:900
Virus de la influenza tipo B**	1:1 000
Virus del herpes tipo 1* **	1:10 000
Viruela aviar	1:300
Gumboro	1:250
Trofozoíto de *Eimeria*	1:2 000
Quiste de *Eimeria*	1:250

* Dilución estándar del VHS-1 (1 000 $DICT_{50}$ /50 µl), inhibición positiva por la aleína/filiferina.

** Pruebas realizadas en el Instituto Nacional de Diagnóstico y Referencia Epidemiológica.

Hongos: *Trichophyton sp., Aspergillus sp., Fusarium sp., Penicilliun sp.* y dermatófitos.

Indicaciones y dosis. Locales, vados sanitarios, casetas avícolas, zahúrdas, corrales, rastros, incubadoras, salas de ordeña, clínicas veterinarias, zoológicos, desinfección de huevo fértil, desinfección de glándula mamaria, agua de bebida, instrumental médico, etcétera.

Para la desinfección de instalaciones (establos, zahúrdas, casetas avícolas, incubadoras, ordeñadoras, clínicas veterinarias o salas de maternidad se recomienda la aplicación de desinfectantes naturales como filiferinas/aleína o cítricos, a razón de 1 L/1 000 L de agua.

- Rastros: 2 L/1 000 L de agua
- Equipo (comederos, bebederos): 1 L/1 000 L de agua
- Arcos de desinfección, vados sanitarios y vehículos: 1 L/1 000 L de agua
- Huevo fértil y glándula mamaria: 2 L/1 000 L de agua
- Salas quirúrgicas e instrumental: 60 ml/10 L de agua
- Agua de bebida: 300 ml/500 L de agua

Precauciones. Mantener el envase cerrado, almacenar en lugar seco, evitar su exposición a la luz solar directa y no mezclar con soluciones de cloro en concentraciones mayores a 8 ppm.

En la figura 22-7 se ilustran los halos de inhibición (en ml) de la combinación aleína/filiferinas, con y sin la adición de materia orgánica a diferentes diluciones, usando una cepa de *Staphylococcus aureus* como microorganismo de prueba.

Clorhexidina

La clorhexidina es una biguanidina catiónica con gran actividad antibacteriana. Se utiliza como antiséptico para aplicación tópica y también como conservador farmacológico, particularmente en soluciones oftalmológicas y como desinfectante para superficies inanimadas. Su nombre químico es 1,6-di(4-clorofenil-diguanido)hexano. Es una base fuerte, prácticamente insoluble en agua (aunque la solubilidad puede variar dependiendo de la sal de que se trate: clorhexidina base, diacetato, dibromuro, dihidrocloruro, dinitrato, sulfato o carbonato). Es muy soluble en alcohol, incolora, inodora y con sabor amargo. Las soluciones acuosas de clorhexidina son estables en pH entre 5-8. Su actividad antimicrobiana es pH-dependiente; el rango de actividad óptima se encuentra entre 5.5-7, que corresponde al de las superficies corporales. Es compatible con otras sustancias catiónicas como los compuestos cuaternarios de amonio e incompatible con aniones orgánicos como los jabones y alginatos. Las soluciones diluidas de clorhexidina (<1.0% p/v) se pueden esterilizar en autoclave a 115°C durante 30 min o a 121-123°C durante 15 min. Las soluciones con más de 1% de clorhexidina pueden formar residuos insolubles.

Mecanismo de acción. A concentraciones relativamente bajas, la clorhexidina tiene acción bacteriostática, mientras que a concentraciones altas es bactericida. La eficacia de las distintas concentraciones varía con cada patógeno. En la figura 22-8 se aprecia claramente el mecanismo de acción de la clorhexidina y de otros desinfectantes.

El orden de acción es como se menciona en seguida:

- Atracción rápida a la pared bacteriana y adsorción específica a ciertos compuestos fosfatos de la superficie bacteriana

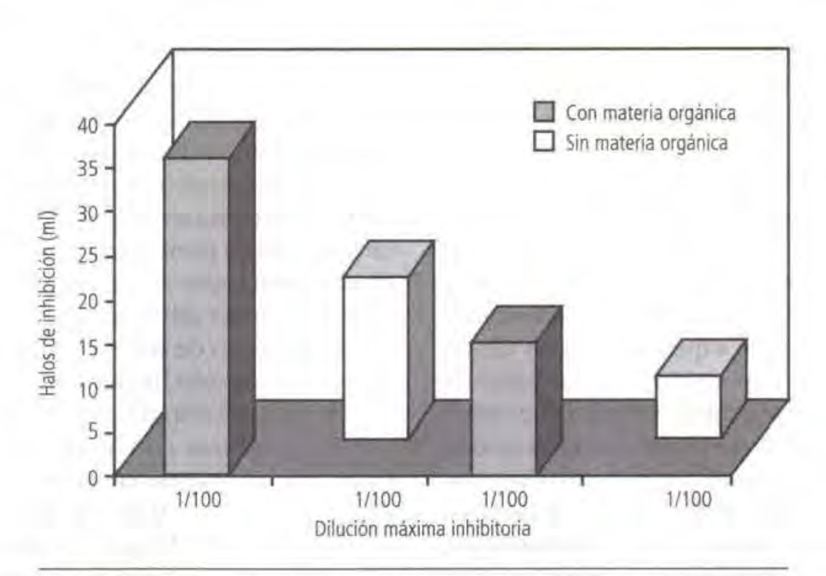


Fig. 22-7. Halos de inhibición (en ml) de la combinación aleína/filiferina a diferentes diluciones en presencia o no de materia orgánica.

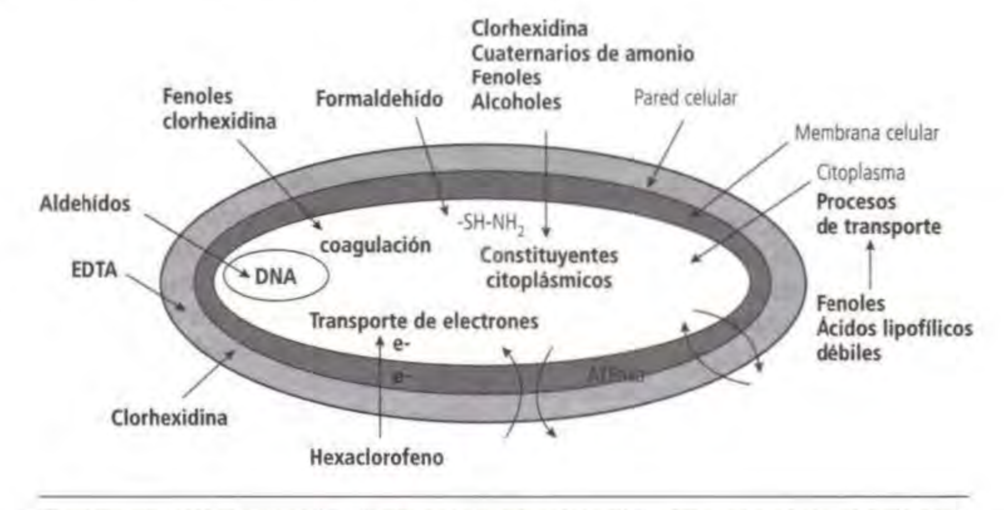


Fig. 22-8. Mecanismo de acción de algunos desinfectantes. Se ilustra el sitio blanco en cada caso.

- Atracción hacia la membrana citoplásmica
- Fuga de los componentes citoplasmáticos de bajo peso molecular, por ejemplo iones de potasio, e inhibición de enzimas unidas a la membrana citoplásmica como el adenosiltrifosfato
- Precipitación de componentes citoplásmicos por la formación de complejos con radicales fosfatados, como adenosintrifosfato y ácidos nucleicos

De manera característica, la superficie bacteriana está cargada negativamente, y la naturaleza de los grupos iónicos varía con las especies. Se ha demostrado que la clorhexidina neutraliza la carga de la bacteria, pero de manera reversible. El grado de neutralización original es proporcional a la concentración de clorhexidina, la cual alcanza un equilibrio estable a los 5 min. La atracción electrostática rápida de las moléculas catiónicas de la clorhexidina, aunado a una carga negativa de las bacterias, permite una tasa rápida de muerte; se supone que la clorhexidina compite por los sitios negativos del peptidoglucano, motivo por el cual desplaza los cationes metálicos.

Susceptibilidad bacteriana. La clorhexidina es eficaz contra cocos y bacilos grampositivos y gramnegativos, dermatófitos, especies de candida y de aspergilus. En bajas concentraciones es esporicida, así como también logra inhibir la germinación de las esporas bacterianas.

Actividad viricida. Debido a que los virus no tienen la capacidad de multiplicarse por sí mismos, la acción de los antisépticos se restringe al ácido nucleico o a su envoltura externa. La clorhexidina tiene muy buena actividad contra los virus de cubierta lipídica, tales como virus respiratorios, herpes y citomegalovirus, incluyendo el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). El gluconato de clorhexidina es particularmente eficaz contra los virus que causan anemia infecciosa equina, influenza equina, cólera porcino, diarrea viral bovina, parainfluenza, gastroenteritis trasmisible, distemper canino, Newcastle, bronquitis infecciosa y seudorrabia.

Eficacia y aplicaciones clínicas. La clorhexidina se ha utilizado ampliamente para la desinfección de manos de cirujanos y de todo el cuerpo del paciente quirúrgico. El área se debe mantener húmeda durante 2 min para permitir el máximo efecto. El efecto antibacteriano inmediato de la clorhexidina sobrepasa al de preparados similares a base de yodopovidona, triclosán, hexaclorofeno o paraclorometaxilenol. No se inactiva en presencia de materia orgánica, como sangre.

Después de la aplicación tópica de clorhexidina se ha demostrado que persiste durante una semana una reducción significativa en la flora total de la piel. Demuestra excelente eficacia contra infecciones de piel por dermatófitos en perros y gatos. La combinación clorhexidina + miconazol es muy útil en perros para el tratamiento de piodermas causadas por *Malassezia pachidermatitis* asociada con seborrea.

Existen numerosos informes que demuestran la eficacia de la clorhexidina al 0.05% en glicerina o etilenglicol como vehículo para desinfectar el tracto urinario. La infusión de clorhexidina al 0.02% a la vejiga de manera intermitente permite reducir la incidencia de bacterias en pacientes cateterizados. Las soluciones de clorhexidina que se utilizan para tracto urinario no deben contener aditivos, ya que en algunos pacientes el uso inadvertido de soluciones que contienen surfactantes han producido hematuria.

Se ha demostrado que las irrigaciones de heridas por quemaduras con soluciones de clorhexidina al 0.05% son altamente eficaces para prevenir situaciones de sepsis. Son muy útiles las diluciones de clorhexidina al 0.0005% en EDTA para lavados articulares (tarsocrurales) en ponies, ya que a esa concentración son letales para muchas bacterias, en particular *E. coli* y *Streptococcus*

zooepidemicus. En vacas lecheras también se ha informado que los cuartos mamarios tratados con sellador que contiene clorhexidina presentan incidencia 44% menor de nuevas infecciones intramamarias.

La clorhexidina es eficaz para adsorber las cargas negativas de las superficies de la boca tales como dientes, mucosa, materiales de reparación, etc., y produce una actividad antimicrobiana prolongada por varias horas y de manera muy eficaz contra *Actinobacillus sp.*

Seguridad. La clorhexidina se ha utilizado durante más de 35 años con amplia seguridad y con muy pocos informes de efectos adversos. La ingestión accidental de altas dosis produce efectos agudos. Su uso continuo ha demostrado muy pobre absorción por el tracto digestivo, que en ocasiones es nulo. No existen datos de carcinogenicidad ni de lesiones durante la recuperación de heridas por quemaduras o injertos. La clorhexidina es tóxica en el tejido nervioso, y se debe evitar su contacto con encéfalo y meninges.

La DL_{50} oral es muy alta debido a que la clorhexidina se absorbe poco por el tracto digestivo y se excreta sin cambios en las heces. La administración por vía IV es más tóxica que por las vías subcutánea u oral, ya que los surfactantes suelen afectar más el estroma de los eritrocitos.

Las concentraciones de clorhexidina mayores de 2% son tóxicas para el epitelio corneal y la conjuntiva. A concentraciones del 1% no produce retraso en la reparación del epitelio ocular pero puede causar una ligera conjuntivitis. Concentraciones menores de 1% no causan lesiones en epitelios ni tienen efectos tóxicos perceptibles.

Evaluación de los desinfectantes y de la desinfección

Es obvio que antes del descubrimiento de las causas microbianas de la enfermedad no se contaba con métodos para evaluar los desinfectantes. En 1881, Koch comparó la actividad de los desinfectantes usando porciones de hilo de seda que impregnaba con esporas de *Bacillus anthracis*. Desecaba los filamentos y los sumergía en una solución del desinfectante, los sacaba después de cierto tiempo, eliminaba por lavado el exceso del desinfectante y luego introducía los filamentos en tubos con medio de cultivo para observar si ocurría el desarrollo de bacterias. Después de probar cerca de 30 desinfectantes y antisépticos, llegó a la conclusión de que el cloruro mercúrico era en aquel entonces el desinfectante que poseía mayor potencia.

Gepper, en 1889, confirmó las investigaciones de Koch, pero criticó y modificó sus métodos. Los alemanes Kröning y Paul publicaron en 1897 un trabajo basándose en consideraciones fisicoquímicas; describieron los métodos para el estudio cuantitativo de la desinfección e indicaron que por la acción de los desinfectantes sobre poblaciones bacterianas, no todas las bacterias mueren de manera instantánea, sino que mueren a una tasa logarítmica, que además es directamente proporcional a la concentración del desinfectante, de tal manera que se obtiene un conjunto de curvas para las diferentes concentraciones a las que el desinfectante resulta eficaz. Por tanto, llegaron a la conclusión de que no todas las bacterias son igualmente sensibles al desinfectante; en relación con el tiempo de desinfección, observaron que se requieren periodos determinados para que el desinfectante actúe. Las conclusiones de sus investigaciones señalan que:

- Los estudios comparativos sobre la toxicidad de varias sustancias deben ser realizados con concentraciones equimoleculares.
- La acción desinfectante de las sales metálicas depende no sólo de la concentración de la sal disuelta, sino también de las propiedades específicas de ésta y del disolvente.
- Las soluciones metálicas, en las cuales la porción metálica es un ion complejo y la concentración de éste es muy pequeña, tienen escaso poder desinfectante.
- La acción de una sal metálica depende no sólo de la acción específica del ion metálico, sino también de la unión y de la porción no disociada.
- Los compuestos halogenados de mercurio (incluyendo tiocianato y cianato) actúan de modo proporcional con su grado de disociación.
- El poder desinfectante de las soluciones acuosas de bicloruro mercúrico disminuye por la adición de compuestos halogenados de otros metales o de HCl.
- El poder desinfectante de las soluciones de nitrato, sulfato o acetato aumenta de manera significativa por la adición de cantidades moderadas de NaCl.
- Los ácidos desinfectan dependiendo del grado de disociación; por ello su actividad depende de la concentración del ion hidrógeno en solución. Los aniones de los ácidos y las moléculas no disociadas de ácidos como fluorhídrico, nítrico y tricloracético muestran toxicidad específica, que disminuye con el aumento de la dilución en comparación con la toxicidad del ion hidrógeno.
- Las bases de potasio, sodio, litio e hidróxido de amonio actúan de manera proporcional con su grado de disociación, de modo que su acción se debe a la concentración de iones hidróxido en la solución. Para las esporas del ántrax y en mayor grado para *Staphylococcus pyogenes* y *S. aureus*, los iones hidrógeno son un veneno más fuerte que los iones hidróxido.
- La acción desinfectante de los halógenos cloro, bromo y yodo disminuye más rápidamente al aumentar su peso atómico de lo que podría esperarse con base en sus propiedades químicas.

- Los agentes oxidantes ácidos nítrico, dicrómico, clórico, persulfúrico y permangánico desinfectan en grados que corresponden a sus posiciones en la serie electroquímica. El cloro no reacciona conforme a esta relación, pero ejerce una fuerte actividad específica.
- La acción desinfectante de diversos agentes oxidantes aumenta de manera significativa por la adición de hidrácidos de halógenos (p. ej., permanganato de potasio + ácido clorhídrico).
- Se ha confirmado la observación de Scheurlen respecto a las soluciones de fenol, que desinfectan mejor con la adición de sales. Una explicación adecuada no puede derivarse de estos experimentos.
- Se ha confirmado el hecho bien conocido de que las sustancias disueltas en alcohol etílico, alcohol metílico y éter etílico casi no tienen efecto sobre las esporas del ántrax.
- La acción desinfectante de las soluciones acuosas de nitrato de plata y de bicloruro mercúrico aumenta en grado importante por la adición de ciertas cantidades de alcohol etílico, alcohol metílico y acetona.
- El efecto desinfectante de las soluciones acuosas de fenol y formaldehído disminuye después de la acción de alcohol etílico y alcohol metílico.
- En general, la acción desinfectante de las sales metálicas es más débil en caldo, gelatina, líquidos orgánicos y en soluciones acuosas que cuando se encuentran en agua pura. Es probable que esta disminución en la actividad se deba a un decremento en la concentración del ion metálico en solución.
- No se pueden obtener conclusiones sobre las propiedades inhibidoras de la proliferación de las sales metálicas con base en su actividad bactericida.
- Es probable que el grado de disociación electrolítica de la sal del metal tenga un menor efecto en las propiedades de inhibición de microorganismos por la sustancia que en lo relativo a sus propiedades bactericidas. La primera es probable que dependa de la concentración del metal en la solución nutritiva.
- Pueden derivarse leyes generales para la relación entre la concentración y la toxicidad de las soluciones de bicloruro de mercurio; quizá puedan descubrirse relaciones similares para las soluciones de otras sustancias.

Método del coeficiente fenólico de la Asociación Oficial de Químicos Agrícolas

En 1903, Rideal y Walker en Gran Bretaña introdujeron por primera vez el método conocido como "determinación del coeficiente fenólico" para hallar una cifra que expresara la eficacia de un desinfectante comparada y probada en condiciones idénticas con la del fenol. Las muestras de prueba se diluyen y las diluciones se disponen en una serie decreciente de concentraciones aumentando las diluciones; a cada una de éstas se agrega determinada cantidad de un microorganismo de prueba cultivado en caldo; al final de periodos fijos, se transfiere a un medio nutritivo una pequeña cantidad de la mezcla desinfectante-microorganismo y se incuba a 37°C. La falta de crecimiento de colonias en el medio de cultivo indica que los microorganismos han muerto por la acción del desinfectante.

La mayor dilución (menor concentración) del desinfectante que mata en un periodo definido se divide entre la mayor dilución del fenol que mata en el mismo lapso, para encontrar la cifra que se correlaciona con el coeficiente fenólico.

A partir de 1903, el método de Rideal y Walker ha sido modificado en varias ocasiones con el propósito de mejorar la exactitud y adaptarlo a otras condiciones de operación. Se mencionarán los aspectos generales del procedimiento adoptado en 1950 por la Asociación Oficial de Químicos Agrícolas de Estados Unidos (AOAC), que es aplicable a desinfectantes miscibles en agua y que ejercen efectos bacteriostáticos que pueden ser neutralizados por uno de los tres medios de subcultivo que se indican.

Técnica

Se prepara una solución patrón del desinfectante al 1% que ha de ser probado (o cualquiera otra dilución conveniente, dependiendo de la concentración letal convenida) en una probeta graduada con tapón. A partir de la solución patrón, se preparan diluciones finales directamente en tubos para medicamento y se elimina el exceso de más de 5 ml (la gama de diluciones debe comprender límites letales del desinfectante de 5 a 15 min, y para mayor exactitud, al mismo tiempo debe ser lo suficientemente estrecha). Se les asigna un número a los tubos de las diluciones 1:90 y 1:100. Se colocan todos los tubos en baño María a 20°C y se mantienen en él durante 5 min. Después de 5 min de haberse realizado la primera transferencia, se inicia la segunda transferencia a cada uno de los tubos que correspondieron al periodo de 10 y 5 min. Después se inicia el traslado al conjunto de tubos correspondiente al periodo de 15 min. Se agitan cuidadosamente los tubos, antes de tomar la asada para transferir al medio de subcultivo. Los subcultivos se incuban a 37°C durante 48 h y se leen los resultados (fig. 22-9).

Cálculo

El coeficiente fenólico es el número que se obtiene al dividir el valor numérico de la mayor dilución (denominador de la fracción que expresa la dilución) del desinfectante capaz de matar a *Salmonella typhosa* en 10 min, pero no en 5 min, entre la mayor dilución de fenol que produce el mismo resultado.

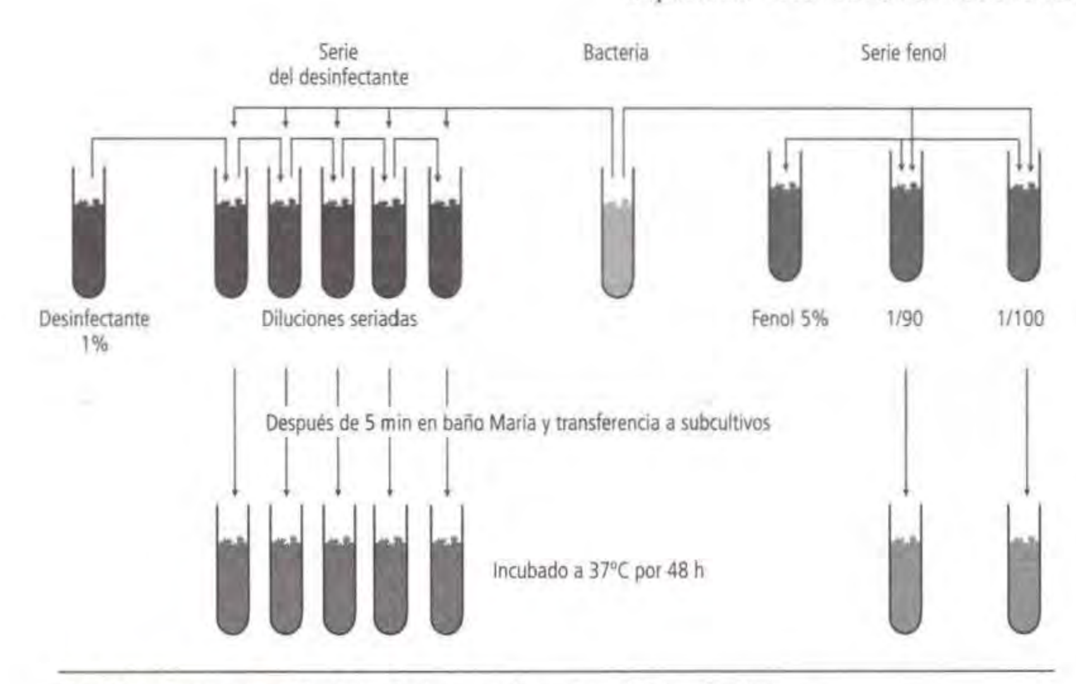


Fig. 22-9. Esquematización de la técnica para determinar el índice fenólico.

Por ejemplo, el desinfectante problema tuvo la actividad que se muestra en el cuadro 22-31. La prueba sólo es satisfactoria cuando el control de fenol da uno de los resultados que se muestran en el cuadro 22-32. De este modo, el coeficiente fenólico del desinfectante es 250/90 = 2.7. (El valor 2.7 indica, obviamente, las veces que es más potente el desinfectante en prueba que el fenol y permite comparar indirectamente con otros desinfectantes.)

Procedimiento "Rodac"

Hall y Harnett introdujeron en 1964 el procedimiento "Rodac" para el muestreo microbiológico de superficies, que constituye un medio rápido y relativamente exacto para evaluar la desinfección de cualquier tipo de superficies.

Se emplean cajas desechables de plástico transparente de diseño especial; el fondo cuadriculado de la caja se llena con el medio semisólido adecuado al propósito que se desea obtener (cultivo de bacterias, hongos, determinados géneros bacterianos, etc.). La superficie del medio, de 10 cm², es ligeramente convexa, y para el muestreo se aplica suavemente a la superficie, se tapa y se incuba en las condiciones adecuadas. Posteriormente se realizan la observación y cuantificación de las colonias. Si la proliferación es confluente y tiene más de 300 colonias, el área está muy contaminada y el desinfectante no es adecuado o la desinfección no es correcta.

Cuadro 22-31. Actividad del desinfectante problema en el ejemplo de cálculo del coeficiente fenólico

Dilución	5 min	10 min	15 min
1:200	–	–	–
1:225	+	–	–
1:250	+	–	–
1:275	+	+	–
1:300	+	+	+

Evaluación de la desinfección en la atmósfera de locales

Además del muestreo de superficies es conveniente realizar el muestreo de la atmósfera de locales cerrados donde se ha practicado la desinfección. Para este muestreo se han desarrollado varios métodos, como los de Bourdillon y colaboradores (1948), de Decker y Wilson (1954), de Deker y colaboradores (1958), de Anderson (1958) y el del Servicio de Salud de Estados Unidos (1959). Uno de los procedimientos más simples

Cuadro 22-32. Resultados de control de fenol para los cuales una prueba de coeficiente fenólico es satisfactoria

Dilución	5 min	10 min	15 min
1:90	+ o –	+ o –	–
1:100	+	+	+ o –

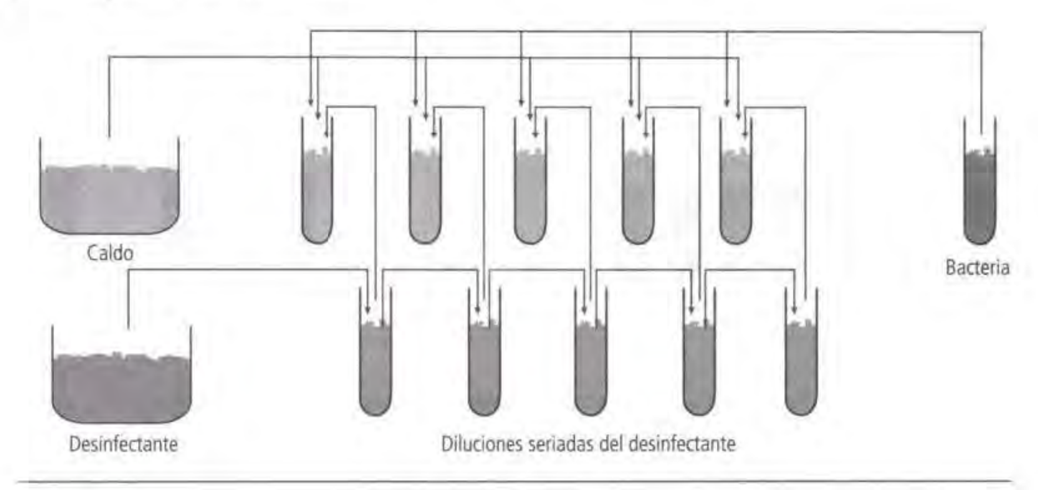


Fig. 22-10. Mecánica para determinar la concentración mínima inhibitoria de un desinfectante.

se relaciona con la técnica Millipore (1965), y en él se aspira aire dentro de un colector de cristal estéril que contiene 30 ml de un medio enriquecido y amortiguado con antiespumante. La aspiración se efectúa durante 23 min (12.5 L/min). Por medio de filtración, se captan los microorganismos y se mezclan con el líquido colector. Posteriormente se incuba el filtro en las condiciones adecuadas, se procede a la identificación y cuantificación de los microorganismos presentes en su superficie, y se correlacionan con los que están viables y presentes en la muestra de superficie.

Muestreo microbiológico de superficies

Método del hisopo

Ésta es una de las técnicas más sencillas para el muestreo microbiológico de superficies después de la aplicación de un desinfectante. Consiste en aplicar varias veces un hisopo de algodón estéril, ligeramente humedecido en caldo, sobre la superficie de muestreo comprendida dentro de una plantilla de 25 × 25 cm para después sembrar con el hisopo un semisólido o líquido adecuado para los propósitos que se pretende obtener (aislamiento y diferenciación de bacterias aerobias, anaerobias, hongos, etc.). Por último, se incuba en las condiciones de temperatura, atmósfera y tiempo adecuadas. El muestreo por lo general se efectúa después de 30 min o más luego de la aplicación del desinfectante; en ocasiones, para determinar la actividad residual, después del muestreo se introduce el hisopo en un neutralizador del desinfectante que se utilizó.

Métodos indirectos para evaluar la eficacia de la desinfección

Los diversos procedimientos microbiológicos que se practican con el propósito de saber si se han reducido o eliminado las poblaciones microbianas en determinado ambiente pueden considerarse métodos indirectos, con los cuales se determina la concentración óptima del germicida en el lugar que se desinfecta; para ello se emplean indicadores químicos o físicos.

En la figura 22-10 se presenta la metodología para determinar la concentración mínima inhibitoria de un desinfectante. En la figura 22-11 se esquematiza la forma en que se realizan las pruebas cuantitativas del desinfectante, y en la figura 22-12 se presenta la prueba cualitativa.

Evaluación de la desinfección por compuestos cuaternarios de amonio

Kurn y colaboradores (1962, 1963) describieron una prueba de campo para determinar una concentración de 200 ppm de cloruro de benzalconio mediante el empleo de una pastilla de los indicadores azul de bromofenol y anaranjado de metilo. Si la concentración por probar reacciona con la indicada, aparece un color verde en el agua que contiene la pastilla.

Evaluación de la desinfección por óxido de etileno

El método desarrollado por Royce y Bowler (1959) usa un reactivo con un indicador de pH contenido en una bolsa de plástico. Si la concentración del gas es la correcta y el tiempo es el indicado, ocurre una reacción que produce un compuesto alcalino que se manifiesta por el cambio de color del indicador. La ventaja de este método es su rapidez.

Evaluación de la desinfección por agentes viricidas

Klein (1956) indicó la posibilidad de establecer un procedimiento general para evaluar la eficacia de un desinfectante viricida, parecido a la prueba del coeficiente fenólico. Lorenz y Jann (1964) desarrollaron un método para probar la eficacia de agentes viricidas contra el virus de la enfermedad de Newcastle. Klein y De Forest (1963),

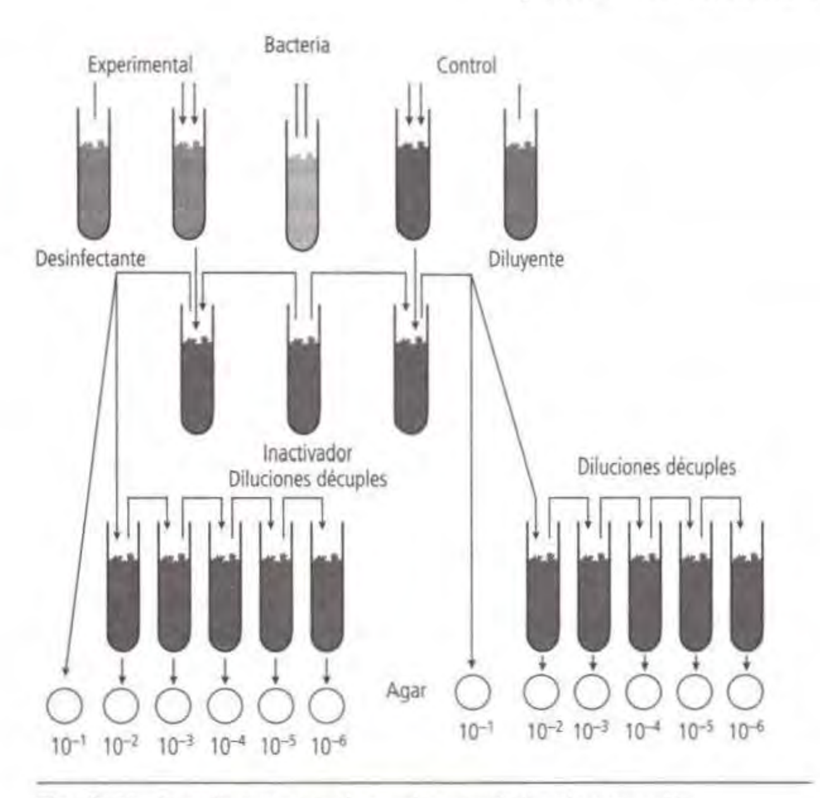


Fig. 22-11. Procedimiento para la prueba cuantitativa de suspensión.

Klein (1965) y Armstrong y Froelich (1964) describieron varios procedimientos para evaluar la desinfección de virus empleando cultivos de tejidos.

Método de formación de placas

Sykes (1965) describió un método que usa la formación de placas. Un cultivo celular en placa se infecta con el virus de prueba y después se aplican pequeños discos de papel filtro impregnados con el viricida; se incuba, se quitan los discos y el medio se tiñe para observar la supresión de placas y también para observar la posible toxicidad. El método es el siguiente:

- Se agrega 0.1 de la suspensión de virus de prueba a 0.9 ml del viricida diluido en agua estéril y se deja 10 min a la temperatura ambiental.

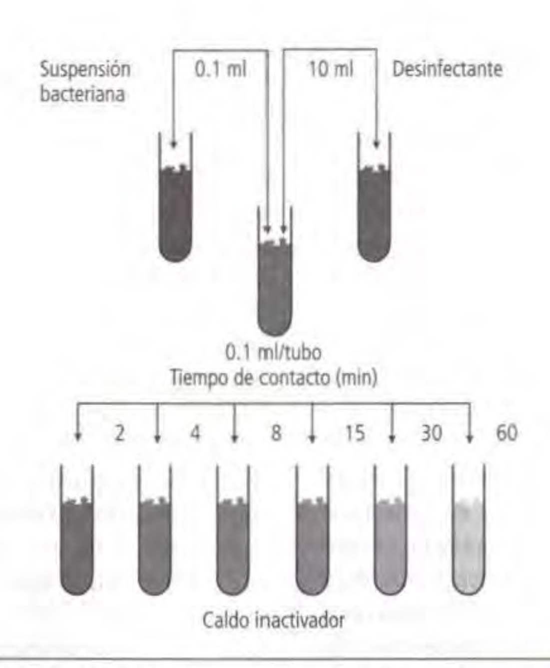


Fig. 22-12. Metodología para la prueba cualitativa de suspensión.

- Se preparan diluciones doble decimales en caldo de la mezcla virus-viricida, hasta el título del punto final del virus; al mismo tiempo se preparan controles con diluciones del virus no tratado.
- Ya que el viricida puede ser tóxico para las células de cultivo de tejidos, la inactivación viral se determina empezando con la dilución 1:100 de la mezcla virus-viricida.
- Se inocula 0.1 ml de cada una de las diluciones (10-3 a 10-7 o 10-8) en la cavidad alantoidea de cinco embriones de pollo de 10 días de edad, para determinar la inactivación del virus de la influenza, y en cultivos celulares para determinar la inactivación de los virus *Herpes simple*, vacuna y adenovirus.
- La presencia del virus de la influenza es detectada en el líquido alantoideo después de la incubación de los embriones durante 40 h a 37°C, mediante la prueba de la hemoaglutinación.
- Cada una de las otras diluciones virales se prueba en tres cultivos de células HeLa. Después de incubar a 37°C durante cuatro a siete días, las células se observan para encontrar el efecto citopatológico característico de los virus.

Pruebas para la evaluación de fungicidas

Emmons (1933) desarrolló un procedimiento para evaluar la eficacia de los fungicidas tomando como microorganismo de prueba el hongo *Trichophyton interdigitalis* (cepa ATTC No. 640). Este procedimiento es una adaptación de la prueba para determinar el coeficiente fenólico.

El método original de Emmons ha sido modificado y adoptado por la Asociación Oficial de Químicos Agrícolas (1965) como un método oficial para la evaluación de fungicidas, y enseguida se presentan sus aspectos generales:

- Como hongo de prueba se emplea una suspensión de conidios de *T. interdigitalis* con cinco millones de conidios/mililitro.
- Se prepara una serie de diluciones a partir de una solución patrón del fungicida al 1%, se colocan 5 ml por tubo y se realizan diluciones de fenol al 1:45 y 1:60.
- Todos los tubos se colocan en baño María a 20°C; a intervalos de 30 s se agregan 0.5 ml de la suspensión conidial a cada uno de los tubos y se agita.
- Después de 5, 10 y 15 min de exposición al fungicida, con un asa de 4 mm de diámetro se toma una gota de la mezcla fungicida-hongo y fenol-hongo y se siembran tubos que contienen 10 ml de caldo glucosado.
- Se incuban los tubos a 25-30°C y a los 10 días se leen los resultados, para determinar el coeficiente fenólico del fungicida. En general, la mayor dilución que mata las esporas en 10 min es la mayor dilución que desinfecta superficies inertes contaminadas con hongos patógenos. *Trichophyton interdigitalis* sobrevive durante 10 min a 20°C a la dilución de fenol 1:60, pero no a la dilución 1:45 del mismo desinfectante.

Evaluación del proceso de esterilización en autoclave mediante el uso de bioindicadores

Koch (1881) fue el primero que recomendó el empleo de bioindicadores para evaluar la esterilización mediante el uso de esporas de *Bacillus anthracis*; posteriormente se han usado para el mismo propósito esporas de bacterias aerobias y anaerobias con un punto térmico de muerte definido [Brewer y col. (1956, 1961); Fields y Findley (1963); Wang y col. (1964), y Thompson y Thames (1967)].

Donk (1920) utilizaba principalmente las esporas de *Bacillus stearotermophilus* (cepa ATCC 7953), microorganismo no patógeno que se desarrolla a una temperatura de 67 a 75°C, cuyas esporas tienen un punto térmico de muerte de 121°C a 15 lb durante 15 min, coincidente con las condiciones normales de operación del autoclave común.

Para la prueba se usan suspensiones de *B. stearotermophilus* en caldo nutritivo con carbohidratos y un indicador de pH contenidas en ampolletas de vidrio. Se emplean dos ampolletas de 250 ml para autoclave, que se colocan en la parte inferior y media, dentro de un frasco.

Después de que termina el proceso de esterilización, se incuban las ampolletas a 55°C (Sterikon, de E. Merck) por lo menos durante 24 h, junto con una ampolleta de control.

Si el proceso de esterilización ha sido correcto, las ampolletas no mostrarán cambio; con las ampolletas Sterikon (de E. Merck), si ocurre sobrecalentamiento se observa un cambio de color violeta claro o violeta oscuro. En caso de esterilización incorrecta, después de la incubación del contenido de las ampolletas hay un aspecto turbio y un color amarillo por el viraje del indicador, debido a la utilización de azúcar por el desarrollo del bacilo; igual aspecto presenta el contenido de la ampolleta control.

En condiciones de campo se requiere un método simple y confiable de muestreo de superficies, aire e instalaciones para evaluar si los patógenos específicos sobrevivieron o cuál es la carga bacteriana o micótica que subsiste después de una desinfección o durante la crianza de los animales. Adicionalmente, se pueden tener animales "testigo" en los que se buscarán los patógenos, amén de determinar los seroperfiles en los casos correspondientes.

A pesar de seguir con detalle las normas de muestreo de una superficie, ya sea con placas de contacto, cintas adhesivas, hisopos con barrido, esponjas, etc., siempre habrá notables diferencias entre técnicos y laboratorios. Por lo tanto, se recomienda que se siga un riguroso protocolo de toma de muestras y análisis bacteriológicos y que se tenga cautela para no llegar a conclusiones con muestras individuales o al comparar entre granjas los resultados. Una vez que los animales están dentro de la explotación, la única forma de abatir la carga microbiana es a través de la constante desinfección de las instalaciones con productos no tóxicos y con medidas de bioseguridad y manejo.

Antiparasitarios



Este capítulo comprende:

Introducción

Los parásitos han acompañado al ser humano y a los animales desde sus orígenes. En el Continente Americano se han encontrado huevos de *Enterobius vermicularis* en materia fecal fosilizada de ser humano con antigüedad aproximada de 10 000 años. Quizá una de las asociaciones más difíciles de entender a fondo sea la que existe entre los parásitos y su huésped, y en principio se puede suponer que la relación en vida libre de los parásitos con sus huéspedes mantiene un equilibrio entre la población de los primeros y la salud de los segundos, lo que se considera un requisito indispensable para que la densidad de la población animal se ajuste armoniosamente dentro de la dinámica de un ecosistema.

Es evidente que la manipulación de las poblaciones animales por el ser humano para lograr una mayor producción de alimentos de origen animal, junto con el uso de la medicina preventiva y curativa, ha roto el equilibrio huésped-parásito, provocando que las parasitosis se transformen en un grave problema, que no sólo repercute en la salud de los animales y del hombre, sino que además afecta económicamente al productor. Este panorama ha estimulado el desarrollo de nuevos fármacos antiparasitarios, lo que en teoría debería inclinar la balanza hacia:

- mayor producción,
- menor pérdida económica,
- optimización de la producción,
- contribución benéfica en la salud pública,
- contención de zoonosis.

En muchas ocasiones, las parasitosis inducen la muerte del animal, como ocurre, por ejemplo, en la anaplasmosis. La gravedad de las parasitosis está relacionada con la patogenicidad propia del agente, pero se pueden añadir otros factores. Así, se ha sugerido que *Nematodirus spp.* prolifera cuando se administra fenotiacina al ganado, debido a que este parásito es menos sensible al fármaco que otros nematodos. Por otro lado, el uso indiscriminado de los antiparasitarios ha generado resistencias, por lo que se ha propuesto un manejo técnico-científico estratégico de los antiparasitarios por especialistas, que en este caso son los médicos veterinarios, cuyas prescripciones se deben fundamentar en análisis coproparasitoscópicos con seguimiento anual y de sensibilidad, apoyados en un conocimiento farmacológico de los antiparasitarios.

Clasificación de los antiparasitarios

Los fármacos antiparasitarios se clasifican con base en el tipo de parásito que afectan y en el hecho de si también poseen efectos larvicidas y ovicidas dentro del mismo espectro. Es conveniente saber que no existen antiparasitarios de espectro absoluto, pero sí de amplio espectro.

- **Nematocidas:** son fármacos que se utilizan contra gusanos redondos (nematodos), que por lo general se alojan en el tubo gastrointestinal, en las vías respiratorias y a veces en el aparato circulatorio. Estos parásitos producen enfermedades como ascaridiasis, estrongilosis y estrongiloidiasis, dictiocaulosis, microfilariasis, etcétera.
- **Cesticidas:** son aquellos antiparasitarios que se utilizan contra gusanos planos segmentados (cestodos), los cuales se encuentran en el tubo digestivo. Algunos actúan contra sus formas inmaduras, como los cisticercos, que pueden ubicarse en otras partes del organismo.
- **Trematocidas:** se administran contra gusanos planos no segmentados (trematodos), que se alojan en hígado, pulmón y rumen.
- **Protozoacidas:** son los fármacos que actúan contra microorganismos unicelulares que pueden estar localizados en diferentes sitios como sangre, intestino, útero, etcétera.
- **Ectoparasiticidas:** fármacos útiles en el control de ácaros, pulgas, piojos, moscas, etc., que se localizan por lo general en piel y pelo del animal.
- **Endectocidas:** medicamentos que tienen la capacidad de actuar contra nematodos y ectoparásitos.

Características deseables de un antiparasitario para uso veterinario

Entre las características deseables de un antiparasitario para uso veterinario se encuentran las siguientes:

1. Amplio margen terapéutico y disponibilidad de su antídoto para casos de sobredosis
2. Efecto potente y rápido
3. Efecto residual bien definido y de preferencia prolongado
4. Baja toxicidad
5. Razón costo-beneficio favorable
6. Amplio espectro antiparasitario
7. Baja incidencia y gravedad de problemas causados por los residuos en productos de origen animal
8. Fácil administración
9. Baja o nula generación de resistencia
10. Escaso o nulo efecto sobre el ecosistema

En todos los casos se recomienda realizar exámenes coproparasitoscópicos previos al tratamiento para deter-

minar la carga parasitaria, y posteriores al tratamiento para verificar el éxito de éste.

En medicina veterinaria de grandes poblaciones, la administración de fármacos antiparasitarios ha sido tradicionalmente por VO, ya sea en forma de premezclas, en soluciones para el agua de bebida, y se les encuentra como soluciones, suspensiones, pastillas, pastas, etc. Para el tratamiento de bovinos se han buscado presentaciones inyectables de larga acción o de aplicación percutánea (*pour-on*). En caballos se prefiere la vía oral.

El éxito de un tratamiento antiparasitario depende de los siguientes factores:

- Tipo de parásito y patogenicidad
- Especie animal y grado de infestación
- Alimentación y estado de salud del animal
- Tipo de explotación y personal con que se cuenta
- Equipo existente en la explotación e incluso de las costumbres de la zona
- Tipo de fármaco y presentación farmacéutica adecuada

A continuación se describen los antiparasitarios de importancia clínica, así como los últimos compuestos que han demostrado su eficacia.

Nematocidas

Piperazina

La piperazina se utilizó por primera vez en el lapso de 1945-1949. A pesar de que el fármaco es muy antiguo, aún se sigue utilizando como ascarífugo (que promueve la expulsión de *Ascaris sp.* vivos) en todas las especies. Se le conoce también como hexahidropirazina, piperazidina y dietilendiamina. Su fórmula condensada es $C_4H_{10}N_2$ y tiene peso molecular de 86 Da. Es un polvo blanco cristalino de olor suave, soluble en agua y alcohol. Se encuentra disponible en diferentes sales, como citrato, adipato, fosfato, hexahidrato y diclorhidrato, las cuales muestran diferencias farmacocinéticas entre sí. Tiene pH alcalino y es fotosensible. En la figura 23-1 se presenta su fórmula estructural.

H
N
N
H

Fig. 23-1. Fórmula estructural de la piperazina.

Farmacodinámica

Su efecto es más acentuado sobre los áscaris adultos. En todos los nematodos actúa bloqueando la acetilcolina a nivel de la placa neuromuscular del parásito y altera la permeabilidad de la membrana celular, con lo que genera hiperpolarización muscular y la consecuente parálisis flácida del parásito. Esto lo imposibilita para mantener su posición dentro del huésped. Finalmente, es expulsado por los movimientos propios del intestino junto con las heces. Este efecto es temporal y reversible, y por ello el parásito tiene posibilidades de reactivarse nuevamente antes de ser expulsado; si se elimina, estará paralizado pero aún con vida.

Farmacocinética

La piperazina sólo se administra por VO y se absorbe parcialmente, pero de manera rápida en la parte proximal del intestino delgado en los no rumiantes. Alcanza una $Cp_{máx}$ en 2-4 h y se absorbe completamente a las 24 h. Su Vd es bajo, pero puede alcanzar la placa neuromuscular de los animales tratados, donde ejerce el mismo efecto pero en menor grado, por lo que difícilmente se apreciará en forma clínica el efecto de una sobredosis. La piperazina comienza a eliminarse 30 min después de su administración, y 30-40% de la dosis se elimina sin cambios por la orina. La velocidad de vaciamiento de las vías GI determina la cantidad de fármaco que no se absorbe y que se elimina en las heces.

Espectro

La piperazina tiene espectro reducido y es especialmente eficaz contra ascáridos. Cuando se utiliza un antiparasitario se busca que tenga el mayor porcentaje de eficacia sobre los parásitos, pero también es deseable que los animales desarrollen una respuesta inmunitaria contra éstos, por lo que en ocasiones se prefieren los fármacos que muestran una eficacia de 90% y no de 100 por ciento.

Indicaciones y dosis

Se recomienda usar dosis bajas de piperazina en animales muy jóvenes que están intensamente parasitados. La dosificación siempre es por VO. La eliminación paulatina de la carga de nematodos grandes, como los áscaris, evita la posibilidad de impactación, peritonitis y estados sépticos-tóxicos, como resultado de la aglomeración de los parásitos muertos o paralizados. La piperazina actúa sólo contra los parásitos que se localizan en el tubo digestivo y no actúa contra larvas o parásitos adultos que se encuentren migrando a otros órganos. Es un fármaco que se considera seguro en animales con gastroenteritis parasitarias recurrentes y en hembras gestantes.

Perros: las sales adipato, citrato y difosfato de piperazina son útiles contra parásitos adultos de *Toxocara canis*

en dosis única de 110-200 mg/kg, que se repite a los 15 días, ya que el estado larvario no es afectado. En cachorros, la dosis de 100 mg/kg es bien tolerada.

GATOS: se administran 130 mg/kg y se repite la dosis a las dos o tres semanas.

CABALLOS: se recomienda para el tratamiento contra *Parascaris equorum* en dosis de 110 mg/kg, que se repite en tres a cuatro semanas. En animales jóvenes, se aplica un tercer tratamiento 10 semanas después.

BOVINOS, OVINOS Y CABRAS: los nematodos que afectan a estas especies desarrollan resistencia rápidamente, por lo cual la piperazina suele administrarse combinada. La sal adipato es eficaz contra nematodos adultos en dosis de 220 mg/kg, combinada con otro nematocida.

CERDOS: el hexahidrato de piperazina se utiliza contra *Ascaris suum* y *Oesophagostomum sp.* en una proporción de 0.2-0.4% mezclado con el alimento, y la sal citrato se administra en el agua de bebida en proporción de 0.1-0.2%. Tanto el alimento como el agua medicada deben consumirse en un lapso máximo de 12 h. El tratamiento se repite en dos meses. La piperazina se considera segura para animales jóvenes y hembras gestantes.

AVES: las sales citrato y adipato de piperazina se utilizan contra áscaris en dosis de 200-300 mg/kg/2 días, disueltas en el agua de bebida. La dosis se repite en 10-14 días. La ascaridiasis, causada por *Ascaridia galli* y *A. columbae*, es una enfermedad que afecta casi exclusivamente a las gallinas y palomas hasta los tres meses de edad y detiene su crecimiento, además de causar adelgazamiento y diarrea. La piperazina no tiene efecto contra *Heterakis sp.*

Efectos adversos

La piperazina sólo resulta tóxica cuando se administra en dosis excesivas, en cuyo caso comúnmente produce náusea, vómito, anorexia, cólicos moderados, diarreas, temblores y trastornos visuales, dependiendo de la posible sensibilidad del individuo al fármaco, lo que no es común en el caso de la piperazina. Está contraindicada en pacientes con deficiencia renal y/o con tránsito GI rápido; es un fármaco con amplio margen de seguridad.

Por lo general potros y caballos la toleran bien, pero durante el tratamiento las heces pueden ablandarse transitoriamente. Provoca la muerte rápida de parásitos como *P. equorum*, lo que podría causar bloqueo intestinal si el equino se encuentra muy infestado.

En perros y gatos pueden presentarse diarrea, emesis y ataxia. Dosis muy elevadas en el gato, causan en ocasiones emesis, debilidad, fasciculaciones musculares, hipersalivación, depresión, deshidratación, nistagmo y lento reflejo pupilar.

La DL_{50} del adipato de piperazina en el ratón es de 11.4 g/kilogramo.

Tratamiento de los efectos adversos

En todas las especies se debe suspender la medicación si ocurren efectos adversos. Se puede utilizar terapia de líquidos por vía IV, procurando mantener al animal en un lugar tranquilo y oscuro. Es difícil encontrar un caso de intoxicación por piperazina. Si ocurre, se debe procurar la eliminación de lo que aún no se absorbe del tubo GI. Para ello se recomienda una dosis elevada de cisaprida (0.4 mg/kg en el caballo; 10-20 mg/kg en el perro y 10 mg/kg en gatos) y un laxante, como aceite mineral o de ricino. Se aconseja la hidratación acelerada para promover la diuresis. Estas reacciones no son letales, y el animal se recupera por completo en un par de días.

Interacciones

Es común el uso combinado de piperazina y fármacos más modernos como el triclorfón, con mejor espectro y sin problemas de antagonismo farmacológico.

Se aconseja vigilar la administración combinada con fármacos como los imidazoles o las tetrahidropirimidinas, ya que puede existir antagonismo a causa de su mecanismo de acción; esto es, la parálisis flácida de los parásitos producida por la piperazina, contra la parálisis rígida que causan el pirantel y el morantel. La mezcla de piperazina con algunos benzimidazoles ha desencadenado en contadas ocasiones convulsiones graves e incluso letales. No se han estudiado las bases de este efecto.

Para fines nematocidas no se recomienda administrar la piperazina junto con catárticos o laxantes, debido a que pueden acelerar la eliminación y evitar que termine el efecto de aquella. Puede encontrarse en combinación con albendazol y levamisol.

Tiempo de retiro

Generalmente se recomiendan tres días de retiro para carne (bovinos, ovinos y caprinos), y un día para huevo y tres para carne de aves.

Benzimidazoles

En 1950 se estableció el uso potencial de los benzimidazoles como quimioterapéuticos en enfermedades parasitarias. Tienen además actividad como antimicóticos, antineoplásicos, cardiotónicos y analgésicos. El descubrimiento del tiabendazol en 1961 marcó el inicio del desarrollo comercial de los benzimidazoles y propició la síntesis de nuevos compuestos. Los benzimidazoles con mayor actividad antihelmíntica se denominan benzimidazoles carbamatos. Su actividad está íntimamente

relacionada con la presencia del grupo nitro en el anillo benzimidazol.

Clasificación

Benzimidazoles simples: cambendazol, tiabendazol.

Benzimidazoles carbamatos: albendazol, ciclobendazol, fenbendazol, flubendazol, luxabendazol, mebendazol, oxfendazol, oxibendazol, parbendazol y ricobendazol.

Probenzimidazoles: febantel, netobimina y tiofanato.

Benzimidazoles halogenados: triclabendazol (sólo tiene efecto contra *Fasciola hepatica*, por lo que se estudiará en el apartado de fasciolocidas).

Farmacodinámica

El mecanismo de acción es más o menos similar en todos los benzimidazoles, y varía según la afinidad que éstos tengan por los receptores específicos. Se reconoce que pueden causar diferentes efectos sobre el parásito, como:

- Actúan en el citoesqueleto a nivel de la proteína tubulina β, evitando su polimerización a microtúbulos.
- Bloquean el paso de glucosa desde el intestino del parásito a su sistema general, provocando un déficit energético.
- En el caso del mebendazol, interfiere en la síntesis de DNA y lo degrada.
- Inhiben la reductasa de fumarato, limitando la utilización de la glucosa ya presente en el parásito.

Espectro y resistencia

Los benzimidazoles son antiparasitarios con amplios espectro y margen de seguridad. Se caracterizan por su efecto específico contra nematodos, sobre todo los localizados en el tubo gastrointestinal, pero algunos pueden actuar contra cestodos y trematodos, tanto en la fase larvaria como en la de huevo. Se ha demostrado que cuando los benzimidazoles se unen poco a la tubulina de algunos parásitos como *Haemonchus contortus*, *Trichostrongylus colubriformis* y *Ostertagia circumcincta*, ocurre resistencia. En comparación, hay un alto nivel de unión benzimidazol-tubulina en los parásitos más sensibles. La resistencia puede presentarse de forma espontánea o inducida.

Farmacocinética

El grado de absorción depende de fármaco, formulación comercial, vía de administración y grado de infestación del huésped, pero se sabe que los benzimidazoles tienen baja solubilidad en agua, lo que limita su absorción por vía gástrica y por tanto su distribución. No obstante, se ha descrito que el albendazol es capaz de actuar contra cisticercos en el ser humano.

Las pequeñas diferencias en cuanto a solubilidad deben tenerse presentes, ya que si ésta aumenta, se manifiesta un incremento en la distribución, con el consecuente incremento en su actividad, como en los casos de fenbendazol y albendazol.

Todos los benzimidazoles sufren un proceso de biotransformación que puede ser inactivador o activador; en el caso de los probenzimidazoles, es activador y se lleva a cabo en estómago, intestino, rumen o hígado. En el caso del albendazol, hay biotransformación hepática, principalmente a sulfóxido de albendazol; esta fracción tiene actividad equivalente o superior a la del propio albendazol.

La presencia de benzimidazoles en un organismo puede inducir el sistema microsómico enzimático, aumentando la concentración de citocromo P-450, monoaminooxidasa y monooxigenasa, enzimas que intervienen en el metabolismo de éstos y otros fármacos. Las principales vías metabólicas para los benzimidazoles son las de sulfoxidación, hidroxilación, acetilación y reducción, pero pueden seguir otras vías. Los benzimidazoles carbamatos se metabolizan por oxidación o desalquilación, originando un alcohol que por lo general es activo contra parásitos migrantes. Existen informes que indican que los ovinos son más eficaces para metabolizarlos, debido a que siguen un ciclo enterohepático; los productos se eliminan principalmente por heces y en menor proporción por orina y leche.

Efectos adversos

Se considera que los benzimidazoles tienen baja toxicidad para los mamíferos en vista de que su afinidad por la tubulina de éstos es menor que por la tubulina de los parásitos. Ocasionalmente se presentan anorexia, vómito, mareo, anemia normocrómica, diarrea y prurito. Hay informes de teratogenicidad en ratas y ovejas gestantes, y se ha concluido que el grupo carbamato está vinculado directamente con este efecto. Sin embargo, se reconoce que fenbendazol y albendazol son virtualmente incapaces de inducir teratogenicidad en especies domésticas. Los efectos teratógenos del mebendazol en ovejas no ocurren en todas las hembras tratadas, y no se han podido reproducir en vacas.

Benzimidazoles simples

Cambendazol. El cambendazol es un análogo que se obtiene directamente del tiabendazol. Su nombre químico es [2-(4-tiazolil)-1H-benzimidazol-5-il]ácido carbámico éster 1-metiletil; 2-(4-tiazolil)-5-benzimidazolcarbamato éster isopropílico (fig. 23-2). Tiene peso molecular de 302.3 Da y su fórmula condensada es $C_{14}H_{14}N_4O_2S$. Es un sólido cristalino, inodoro, soluble

Fig. 23-2. Fórmula estructural del cambendazol.

en alcohol y dimetilformamida, menos soluble en benzano y prácticamente insoluble en agua. Es estable casi en cualquier pH.

Farmacocinética. A diferencia del tiabendazol, el cambendazol se absorbe muy poco a partir del intestino. Los valores plasmáticos son inferiores a 1% de la dosis. Se metaboliza rápidamente por oxidación y conjugación, dando lugar a diversos metabolitos; sólo 5% del fármaco permanece sin cambios. Se elimina principalmente en heces y en menor cantidad por la vía urinaria y por la leche.

Indicaciones y dosis. BOVINOS, OVINOS Y CERDOS: se utiliza por VO contra nematodos gastrointestinales y pulmonares a razón de 20-40 mg/kg en dosis única.

CABALLOS: para el tratamiento contra estróngilos adultos grandes y pequeños, y contra *Parascaris equorum* y *Oxyuris equi*, se utiliza a razón de 20 mg/kg/dosis única.

AVES: es útil contra la ascaridiasis y contra *Heterakis gallinarum* en una dosis única de 70 mg/kg. Pueden aplicarse 30-60 mg/kg y hasta 300 mg/kg; a mayor dosis se sugieren menos días de tratamiento, pero se requieren dos días como mínimo.

Efectos adversos. A pesar de su baja absorción, es embriotóxico y teratógeno, sobre todo en ovejas. La DL_{50} en bovinos es de 750-1 000 mg/kg. En caballos, una dosis de 300 mg/kg puede causar diarreas transitorias. En perros ocasiona efectos secundarios muy marcados con dosis de solo 30 mg/kg, por lo que su uso no se recomienda en esta especie.

Tiempo de retiro. El tiempo de retiro es de un mes, el cual es necesario para que los valores de cambendazol disminuyan a menos de 1.5 ppm. Su eliminación en la leche constituye un problema de salud pública, ya que hasta después de 28 días es cuando ya no se detecta el fármaco.

Tiabendazol. El tiabendazol es un benzimidazol que, desde que entró al mercado en la década de 1960, se usa en todo el mundo contra los parásitos GI de los animales. Es un polvo de color blanco con olor muy suave o sin olor; es insípido y tiene pKa de 4.7. Es prácticamente insoluble en agua y poco soluble en alcohol. Su nombre químico es 2-(4-tiazolil)-1H-benzimidazol (fig. 23-3); su fórmula condensada es $C_{10}H_7N_3S$ y tiene peso molecular de 201 Da. Es soluble en dimetilsulfóxido y menos soluble en alcoholes, ésteres e hidrocarburos. Existe el derivado hipofosfito, ligeramente más soluble.

Farmacocinética. El tiabendazol se absorbe bien a partir del tubo digestivo y se distribuye a la mayoría de los tejidos; en los rumiantes se disuelve fácilmente en el líquido ruminal, donde se absorbe con rapidez, para alcanzar la $Cp_{máx}$ a las 4 h de su ingestión; en otras especies la $Cp_{máx}$ se alcanza después de 2-7 h de administrado. Los bovinos son la especie en que se logran mayores valores de $Cp_{máx}$, ya que su tránsito intestinal tarda 50 h; en el equino tarda aproximadamente 28 h y en perros y gatos es más rápido, lo cual supone un menor tiempo de contacto del fármaco con el parásito, por lo que se recomienda incrementar la frecuencia de las dosificaciones. La absorción varía también con el vehículo que se haya utilizado para la formulación del fármaco. Por ejemplo, la adición de aceite de oliva como vehículo del tiabendazol incrementa el efecto teratógeno del producto al aumentar su absorción y distribución.

El tiabendazol sigue un ciclo enterohepático, y la cantidad que se absorbe se metaboliza rápidamente en el hígado por hidroxilación, glucuronidación y formación de sulfatos. Después de 8 h de su administración, 90% del fármaco se elimina como metabolito a través de la orina y 5% en las heces; menos de 1% se elimina sin cambios. A los cinco días de la última dosificación se ha eliminado totalmente del organismo.

Indicaciones y dosis. Se considera un nematocida de amplio espectro. Es eficaz sólo contra parásitos adultos y algunas fases larvarias. Además de su utilidad como nematocida tiene efectos fungicidas; se le ha usado para suplementar el alimento y evitar el crecimiento de hongos, de modo que suprime colateralmente la formación de aflatoxinas. La dosificación siempre es por vía oral.

PERROS: para el tratamiento contra *Strongyloides stercoralis* la dosis es de 50-60 mg/kg/3 días; en el caso de *Filaroides sp.*, se recomienda repetir la dosis después de un mes. En esta especie el tianfenicol tiene poca eficacia contra los parásitos habituales.

BOVINOS: la dosis indicada para el tratamiento contra la mayoría de los nematodos es de 50-100 mg/kg; para el tratamiento contra *Cooperia sp.* y otras infestaciones graves la dosis es de 110 mg/kg. Se recomienda repetir la dosis después de dos a tres semanas. Se ha informado letalidad en bovinos en dosis de 700 mg/kilogramo.

Fig. 23-3. Fórmula estructural del tiabendazol.

Caballos: para el tratamiento contra estróngilos adultos grandes y pequeños se utiliza una dosis de 44 mg/kg, y se recomienda repetirla a las 24 h. En el caballo tiene un margen de seguridad de hasta 20 veces la dosis terapéutica.

Cerdos: para el tratamiento de lechones con *Strongyloides ransomi* se administran 62-83 mg/kg; se repite el tratamiento en cinco a siete días si se considera necesario. Como preventivo contra *Ascaris suum* se administra en el alimento al 0.05-0.1% durante dos semanas.

Ovinos y cabras: la dosis recomendada es de 44 mg/kg y hasta 66 mg/kg en casos de infecciones graves. La DL_{50} en el ovino es de 1.2 g/kg; con 800-1 000 mg/kg se provoca anorexia y depresión.

Aves: para el tratamiento contra ascáridos la dosis es de 250-500 mg/kg; se recomienda repetirla en 10-14 días; contra *Syngamus trachea* la dosis es 100 mg/kg/7-10 días. También se usa en aves como tratamiento de micosis del buche.

Conejos: en conejos es útil contra *Passalurus ambiguus* en una dosis de 5-20 mg/kg/3-5 días.

La DL_{50} en ratones, ratas y conejos es de 3.6, 3.1 y >3.8 g/kg, respectivamente, por vía oral.

Efectos adversos. Es poco tóxico, pero puede provocar náuseas y vómito. En dosis altas deprime ligeramente el SNC, y si las dosis altas además se repiten, puede causar alteraciones del comportamiento, anemia, hipocalcemia, uremia, etc., pero sólo en casos extremos provoca la muerte.

El tiabendazol se tolera muy bien a las dosis recomendadas; sin embargo, esporádicamente pueden presentarse efectos no deseados. No se ha demostrado que sea teratógeno, y su administración se considera segura durante la gestación.

En perros se observa vómito, diarrea, pérdida de pelo y letargia con terapias prolongadas y dosis elevadas; el Dachshund es una raza especialmente sensible al tiabendazol. Se menciona que en casos muy esporádicos este fármaco produce necrólisis epidérmica en perros, una condición letal en la mayoría de los casos.

Interacciones. Actualmente se emplea combinado con otros antiparasitarios como bitionol (trematocida), piperazina, ivermectinas, etc., para lograr un efecto aditivo y así aumentar el espectro. El tiabendazol compite con las xantinas (teofilina, aminofilina) por los sitios de metabolización en el hígado, por lo que puede incrementar la concentración sanguínea de estas últimas.

Tiempo de retiro. En la mayoría de los tejidos, se detectan residuos menores de 0.005 ppm después de dos días, pero si la molécula se marca con radioisótopos radiactivos, pueden llegar a detectarse hasta 0.3 ng/g de tejido, inclusive dos semanas después de la dosificación. Por ello, se requiere un periodo de retiro mínimo de dos semanas. Debido a que el tiabendazol se elimina también por leche su periodo de retiro debe ser mayor de dos semanas. Algunos otros autores mencionan que la cantidad de residuos tolerados en carne cruda de bovino, cerdo, ovino y cabra es de 0.1 ppm y en leche de 0.05 ppm. Se considera que el tiempo de retiro para carne de bovino es de tres días, para carne de ovinos y cabras de 30 días y para leche 96 h es suficiente para eliminar la mayoría de los residuos.

Benzimidazoles carbamatos

Albendazol. El albendazol es un benzimidazol similar al mebendazol. Es insoluble en agua y soluble en alcohol. Su nombre químico es [5-(propiltio)-1H-benzimidazol-2-il]ácido carbámico metil-éster (fig. 23-4). Tiene peso molecular de 265.3 Da y su fórmula condensada es $C_{12}H_{15}N_3O_2S$.

Farmacodinámica. Inhibe la polimerización de la tubulina y la enzima reductasa de fumarato, lo que produce deficiencia en la generación de energía (ATP) y por tanto ocasiona la muerte del parásito.

Farmacocinética. El albendazol se absorbe mejor que otros benzimidazoles, aunque en el caso de los rumiantes, la absorción es menor ya que el líquido ruminal lo degrada parcialmente, además de que se presenta un ciclo enterohepático (efecto de primer paso). En ovinos, despues de administrarlo por VO, no se detecta en el plasma debido al efecto de primer paso. Se sabe que sigue cuatro rutas metabólicas que son sulfoxidación, hidroxilación (con las cuales se forman metabolitos embriotóxicos y teratógenos), acetilación y reducción.

Alcanza su $Cp_{máx}$ a las 20 h de su administración. Se elimina por la orina, y se calcula que en las primeras 24 h se recupera el 50% de la dosis y el otro 50% en un promedio de 10 días. Los animales no rumiantes eliminan más cantidad del fármaco por la orina.

Indicaciones y dosis. La dosificación siempre es por vía oral.

Perros: se utiliza contra *Filaroides osleri* en dosis de 25 mg/kg/12 h/5 días; se recomienda repetir el tratamiento en dos semanas. Contra *Capillaria plica* la dosis es de 50 mg/kg/12 h/10-14 días (puede provocar anorexia). Está indicado contra algunos protozoarios como *Giardia intestinalis* en dosis de 25-50 mg/kg/12 horas.

Fig. 23-4. Fórmula estructural del albendazol.

Gatos: la dosis contra nematodos susceptibles es de 25-50 mg/kg/21 días.

Bovinos: se recomienda aplicarlo antes del empadre o después del primer tercio de la gestación. Se le considera altamente eficaz contra nematodos GI, en sus formas adultas y larvarias. Para el tratamiento contra *Ostertagia ostertagi*, *Haemonchus sp.*, *Trichostrongylus sp.*, *Nematodirus sp.*, *Cooperia sp.*, *Bunostomum phlebotomum*, *Oesophagostomum sp.*, *Muellerius capillaris* y *Dictyocaulus sp.*, se utiliza una dosis única de 5-10 mg/kg por VO. Reduce la población de *Ostertagia sp.* hasta en un 95%. Es altamente eficaz contra *Fasciola hepatica* desde el primer día de edad; sin embargo, debe hacerse notar que esto sólo sucede cuando se administra tres veces la dosis terapéutica.

Cerdos: es útil contra *Trichuris suis* y *Trichinella sp.* en dosis de 40 ppm/5-10 días en el alimento; contra otros nematodos la dosis recomendada es de 10-15 mg/kilogramo.

Ovinos y cabras: la dosis contra nematodos es de 5-10 mg/kg. Reduce la población de *Ostertagia sp.* hasta en un 95%. Se recomienda aplicarlo antes del empadre o después del primer tercio de la gestación.

Caballos: la dosis contra *Dictyocaulus arnfieldi* es de 15-20 mg/kg/5 días. En casos de resistencia se recomienda aplicarlo por lo menos durante cinco días.

Aves: es importante hacer notar que el efecto del albendazol no ha sido suficientemente evaluado en aves, por lo que resulta peligroso traspolar dosis de otras especies a éstas.

Efectos adversos. Desde 1984 se ha mencionado que el albendazol es carcinógeno, pero hasta el momento no se tienen las evidencias necesarias para afirmarlo. Se le ha asociado con efectos teratógenos y embriotóxicos en ratas, conejos y ovinos.

Su uso está prohibido en vacas lecheras; no se debe administrar en los primeros 45 días de gestación. A las dosis recomendadas los bovinos lo toleran bien. Con dosis de 200-300 mg/kg (30 veces la recomendada) ha causado muerte en bovinos y ovinos. Con una dosis de 100 mg/kg/día/14-21 días, los gatos pierden peso y presentan neutropenia.

Interacciones. Algunos estudios han demostrado que la cimetidina incremeta la concentración de albendazol en la bilis, pero se desconoce su importancia en veterinaria. Se le encuentra comercialmente en combinación con febantel, ivermectina, levamisol, piperazina y prazicuantel, con lo que aumenta su espectro.

Tiempo de retiro. Deja residuos en carne, leche y otros productos de origen animal. Los autores recomiendan un periodo mínimo de 21 días. El tiempo de retiro en bovinos de carne es de 27 días, y no debe administrarse en vacas lecheras. El órgano en donde se encuentran la mayoría de los residuos es en hígado, seguido de riñón, grasa y músculo. Al administrarse experimentalmente en el agua de bebida a gallinas ponedoras, el albendazol y sus metabolitos se eliminan con rapidez de la mayoría de los tejidos, pero se pueden encontrar en huevo hasta siete días después.

Ciclobendazol. Es un polvo cristalino, ligeramente amarillento e insoluble en agua. Su nombre químico es 5-ciclopropil-carbonil-2-benzimidazol carbamato (fig. 23-5).

Farmacocinética. Cuando se aplica por vía oral, en los mamíferos sufre un proceso de absorción del 90% y se biotransforma el 7-8% de la dosis administrada, generando principalmente el metabolito 5-ciclopropil-carbonil-6-hidroxi-benzimidazol, el cual se elimina en un tiempo promedio de 24-48 h a través de las heces y en poca cantidad por la orina. Este proceso ha sido estudiado en ratas y perros.

Indicaciones. Su uso no se ha generalizado en todas las especies debido a su alto costo.

Fenbendazol. Es un polvo cristalino y su nombre químico es [5-(feniltio)-1H-benzimidazol-2-il]ácido carbámico metiléster (fig. 23-6). Tiene peso molecular de 299 Da y su fórmula condensada es $C_{15}H_{13}N_3O_2S$; no tiene olor, y es insoluble en agua, pero soluble en sulfóxido de dimetilo y en dimetilformina.

Farmacodinámica. Además del efecto contra los parásitos al actuar sobre su tubulina, interfiere en la asimilación de la glucosa, evitando su integración en forma de glucógeno, de tal forma que se altera la producción de energía. Se han detectado altas con-

Fig. 23-5. Fórmula estructural del ciclobendazol.

Fig. 23-6. Fórmula estructural del fenbendazol.

centraciones de fenbendazol en intestino, conductos excretores y sistema nervioso de los parásitos. Es probable que los efectos neurotóxicos que presenten los parásitos estén relacionados con esta distribución. Altera la morfología de los huevos y evita la eclosión de la larva.

Farmacocinética. La absorción en rumiantes es lenta, pero en monogástricos es más rápida. La $Cp_{máx}$ se alcanza después de 6-30 h, según la especie. Después de administrar fenbendazol por VO en becerros y caballos, la $Cp_{máx}$ es de 0.11 y 0.07 µg/ml, respectivamente. La vida media de este fármaco es también muy variable, dependiendo de la especie; p. ej., en ratas es de 10 h, en conejos de 13 h y en perros de 15 h. El fenbendazol que se absorbe se metaboliza y se convierte en oxfendazol (compuesto activo), fenbendazol sulfona, fenbendazol 2-aminosulfona y otros metabolitos menores. El fármaco que no se absorbe (la mayor parte) se elimina por las heces y el resto por orina y leche, en donde sólo se detecta 0.3% de la dosis aplicada.

Indicaciones y dosis. Se recomiendan dosis máximas en presencia de gusanos en el pulmón o de larvas migrantes. En todos los tratamientos se administra por VO, y se consideran tres a cinco redosificaciones. Al parecer el fenbendazol se tolera bien, aun administrando una dosis 100 veces mayor a la recomendada. Se considera un fármaco de uso seguro durante la gestación en la mayoría de las especies. La DL_{50} en ratas es >10 g/kg por vía oral.

Perros: se puede usar contra *Toxocara canis, T. leonina, Ancylostoma caninum* y *Uncinaria stenocephala*, en dosis de 50-55 mg/kg/24 h/3 días. Para el tratamiento contra *Trichuris sp.* la dosis es la misma, pero se repite a las dos a tres semanas. También se ha usado en menor escala para el tratamiento contra *Capillaria aerophilia* en dosis de 25-50 mg/kg/12 h durante 10-14 días; contra *Filaroides hirthi* se recomiendan dosis de 50 mg/kg/24 h/14 días.

Gatos: para el tratamiento contra *Capillaria aerophilia* la dosis es de 50 mg/kg/10 días. Contra *Aelurostrongylus abstrusus* la dosis es de 25 mg/kg/12 h/10-14 días.

Bovinos: para el tratamiento y control de infestaciones por *Haemonchus contortus, Ostertagia ostertagi, Trichostrongylus axei, Bunostomum phlebotomum, Nematodirus helvetianus, Cooperia sp., Trichostrongylus colubriformis, Oesophagostomum radiatum* y *Dictyocaulus vivaparus*, la dosis única es de 5-7.5 mg/kg. Contra larvas de *Ostertagia ostertagi*, la dosis única se aumenta a 10 mg/kilogramo.

Caballos: también es útil en potros y es eficaz contra *Strongylus edentatus, S. equinus* y *S. vulgaris*, en dosis de 10 mg/kg/día/5 días. Contra *Oxyuris equi*, la dosis única que se recomienda es de 10 mg/kg por VO. En casos de estróngilos migrantes la dosis es de 50 mg/kg/3 días.

Cerdos: es útil en dosis única de 5 mg/kg por VO contra *Metastrongylus apri, Oesophagostomum dentatum, O. quadrispinulatum, Trichuris suis* y *Stephanuris dentatus* (en sus formas maduras e inmaduras). Contra *Ascaris suum* la dosis única es de 10 mg/kg por vía oral.

Ovinos y caprinos: contra parásitos susceptibles en dosis de 5 mg/kg durante tres días en el alimento.

Aves: contra *Ascaris sp.* la dosis única es de 10-50 mg/kg, y el tratamiento debe repetirse en 10 días. Contra otros nematodos la dosis es de 10-50 mg/kg durante tres a cinco días, o bien una dosis única de hasta 100 mg/kg. También pueden administrarse 125 mg/L de agua de bebida durante 5 días o 100 mg/kg/5 días en el alimento. Para pollos y pavos se recomiendan en el agua de bebida 30-50 ppm, y en el alimento, 60-80 ppm; al aumentar la dosis, el tiempo de tratamiento disminuye.

Efectos adversos. No se han detectado efectos de teratogenicidad ni embriotoxicidad por el uso de fenbendazol en ninguna especie. No debe usarse en vacas lecheras. Con las dosis recomendadas no causa efectos adversos en el huésped, pero pueden presentarse reacciones de hipersensibilidad, secundarias a la liberación de antígenos de los parásitos muertos. En perros y gatos puede causar vómito.

Interacciones. El fenbendazol no se debe administrar junto con trematocidas como dibromsalan o tribromsalan, debido a que éstos pueden incrementar el número de abortos en bovinos.

Tiempo de retiro. A los siete días de tratamiento se encuentran 5.4 ng/g en el hígado de ovinos; en hígados de bovinos, después de 15 días de tratamiento aún aparecen 1.4 ng/g, y en otros órganos las concentraciones son inferiores a 0.1 ng/g. En aves, se le puede detectar hasta 84 h postratamiento. El tiempo de retiro en bovino es de 8-13 días. Al administrarse en bloques medicados (del tipo de los bloques comunes de sal), el tiempo de retiro es de 16 días. Para leche y carne de cerdo no se requiere tiempo de retiro.

Flubendazol. El flubendazol fue sintetizado en 1968, y su nombre químico es [5-(4-fluorobenzoil)-1H-benzimidazol-2-il]ácido carbámico metil-éster; 5-(*p*-fluorobenzoil)-2-ácido carbámico metil-éster (fig. 23-7). Su fórmula condensada es $C_{16}H_{12}FN_3O_3$. Tiene peso molecular de 313.3 Da. Es el análogo fluorado del mebendazol, y su molécula difiere de la de éste sólo por la presencia de un radical flúor en el anillo, que lo hace más tolerable y, por tanto, menos irritante. Es un polvo blanco insoluble en agua.

Farmacocinética. El flubendazol se absorbe poco y sólo alcanza una décima parte de la concentración plasmática que se logra con el mebendazol. Se metaboliza por reducción, de lo que resulta un alcohol con actividad antihelmíntica que se concentra en la sangre.

Fig. 23-7. Fórmula estructural del flubendazol.

Indicaciones y dosis. CERDOS: se utiliza para el tratamiento contra *Oesophagostomum dentatum, Ascaris sp., Hyostrongylus rubidus, Strongyloides ransomi, Ascaris suum, Stephanuris dentatus, Metastrongylus sp., Trichuris sp.* y gusanos pulmonares en dosis única de 8-62 mg/kg o 30 ppm durante 10-14 días en el alimento. Se menciona que el tratamiento contra *Trichinella spiralis* no tiene una aplicación práctica en veterinaria, pero depende de la etapa en la que se encuentre el parásito; p. ej., es 100% eficaz contra parásitos adultos en dosis de 8 mg/kg/8 días en el alimento, y en dosis de 30-60 mg/kg/14 días resulta 75-90% eficaz contra larvas enquistadas. Su eficacia aumenta al complementar el tratamiento con 40 mg/kg/día de prednisolona.

AVES: contra *Ascaridia galli* y *Tricostrongylus tennuis* se administra en el alimento en dosis de 30 ppm durante siete días. Cuando se utiliza en el alimento en aves de postura, puede generar diarreas transitorias pero no afectan la ovoposición.

PERROS Y GATOS: útil contra *Toxocara sp.* en dosis de 100 mg/kg. Es ineficaz contra *Ancylostoma caninum*.

La DL_{50} en ratones, ratas y cuyos es >2 560 mg/kg por vía oral.

Efectos adversos. Debido a que se absorbe poco produce poca toxicidad.

Tiempo de retiro. El hígado es el órgano donde se encuentra en mayor concentración y de donde se elimina más lentamente. A los seis a siete días de retiro no es posible detectarlo en la mayoría de los tejidos, pero sí en la yema de huevo, aun 12 días después de haberlo administrado.

Luxabendazol. Es un benzimidazol relativamente nuevo de amplio espectro. Es más soluble que otros benzimidazoles, lo que facilita su absorción.

Farmacodinámica. Es un benzimidazol carbamato y presenta afinidad muy marcada por la tubulina de *Trichinella spiralis* adulta y de las larvas, lo mismo que contra *Hymenolepis nana*, para los cuales es específico.

Farmacocinética. Después de su administración, 95% de la dosis que se absorbió se une a las proteínas plasmáticas. Casi 70% de la dosis se excreta sin cambios en las heces y el resto por la orina, pero ya transformado en numerosos metabolitos.

Indicaciones y dosis. El luxabendazol muestra un efecto moderado contra nematodos y cestodos, pero contra trematodos su efecto es más intenso, por lo que también se mencionará en el apartado de trematocidas.

BOVINOS: la dosis única es de 10 a 20 mg/kg por vía oral.

OVINOS: se utiliza principalmente contra *Trichuris ovis* en dosis de 7.5-10 mg/kg por vía oral.

Efectos adversos. Al parecer no produce efectos mutágenos ni teratógenos.

Mebendazol. Su nombre químico es (1H-benzimidazol-2-il)ácido carbámico metil-éster; 5-benzoil-2-ácido carbámico metil-éster (fig. 23-8); tiene peso molecular de 295.3 Da y su fórmula condensada es $C_{16}H_{13}N_3O_3$. Es soluble en ácido fórmico y prácticamente insoluble en agua, etanol, éter y cloroformo. Es un polvo amorfo de color amarillo y tiene un sabor agradable.

Farmacodinámica. El mebendazol difiere de la mayoría de los benzimidazoles en su forma de actuar, ya que no inhibe la reductasa de fumarato. Su efecto lo logra al bloquear el paso de glucosa al parásito, con la consecuente disminución de glucógeno y ATP. Además, induce la desorganización de la tubulina. Se ha identificado la desintegración de los microtúbulos de *Ascaris suum* expuestos al mebendazol. Con este fármaco, la eliminación del parásito es relativamente lenta y sucede uno o dos días después.

Farmacocinética. Cuando el fármaco se administra a rumiantes por VO, se absorbe poco desde el rumen. En animales monogástricos se absorbe un poco mejor y presenta un ciclo enterohepático. A pesar de su baja absorción, alcanza su $Cp_{máx}$ en 2-4 h, y casi nunca es mayor de 1% de la dosis administrada. Se metaboliza poco, y una gran parte se elimina sin cambio por las heces al cabo de uno o dos días. En la orina se elimina un 5-10%, y de esta porción, sólo una muy pequeña cantidad (menos del 1%) sale como metabolito descarboxilado.

Indicaciones y dosis. Es útil siempre por VO en ovinos, caprinos, equinos, aves, perros y gatos. En algunos países se utiliza con éxito en bovinos. Debido a su baja absorción deben ingerirse dietas ricas en grasa.

Fig. 23-8. Fórmula estructural del mebendazol.

Cerdos: el tratamiento contra *Trichinella sp.* no tiene aplicación práctica en veterinaria, debido a que la mayoría de las veces ésta se detecta en estudios *post mortem*; aún así, se menciona que el mebendazol tiene cierto efecto contra las larvas enquistadas en dosis de 200 mg/kg/24 h/3 días.

Caballos: puede utilizarse contra *Dictyocaulus arnfieldi* en dosis de 15-20 mg/kg/5 días, con lo que se mejora notablemente el estado de salud y la respiración del huésped.

Perros: tiene efecto contra *Ancylostoma spp.* y *Strongyloides stercoralis* y se administra a razón de 20 mg/kg/día/3-14 días, junto con los alimentos.

Gatos: se usa contra la mayoría de los nematodos que los afectan en dosis de 20 mg/kilogramo.

Aves: en el tratamiento contra *Ascaridia galli* y *Trichostrongylus tenuis* en dosis de 60 ppm en el alimento durante siete días, o a razón de 50 mg/kg. Para el control de *Syngamus trachea* se recomiendan dosis de 120 mg/kg de alimento/3 días.

Ovinos y caprinos: la dosis es de 15 mg/kg/4 días contra larvas de la mayoría de los nematodos que los afectan, así como contra *Dictyocaulus sp.*, *Ostertagia sp.* y *Haemonchus sp.*

Bovinos: es útil contra larvas de muchos nematodos GI, así como contra *Dictyocaulus sp.*, *Ostertagia sp.* y *Haemonchus sp.* en dosis de 10 mg/kg/4 días.

La eficacia puede variar en función de la resistencia adquirida que pueden tener algunos parásitos. La DL_{50} en ovinos es >80 mg/kg; en ratón, rata y pollo es >40 mg/kilogramos.

Efectos adversos. El mebendazol es poco tóxico a las dosis indicadas, pero con dosis altas tiene efectos depresores sobre el SNC, que en los animales se manifiestan por mareos y somnolencia. Se informa que es teratógeno, y al parecer es el más embriotóxico de su grupo en ratas, ratones y ovinos. No se han observado efectos colaterales en gatos tratados con mebendazol, y se le ha asociado con necrosis hepática aguda en perros.

Interacciones. Se encuentra en combinación con pamoato de pirantel y carbamazina, con lo que su espectro aumenta; dicha combinación es eficaz también contra *Toxocara sp.*

Tiempo de retiro. Sus metabolitos pueden persistir en la grasa hasta por 14 días; se desconoce si siguen siendo activos, pero ello podría servir de indicador para establecer el tiempo de retiro.

Oxfendazol. Es el producto metabólico del fenbendazol. Su nombre químico es [5-(fenilsulfinil)-1H-benzimidazol-2-il]ácido carbámico metil-éster (fig. 23-9). Tiene peso molecular de 315.3 Da y su fórmula condensada es $C_{15}H_{13}N_3O_3S$. Es un benzimidazol que se encuentra en forma de polvo, es cristalino y tiene olor peculiar; es prácticamente insoluble en agua, pero soluble en alcoholes.

Farmacodinámica. Inhibe la polimerización de la tubulina y altera el transporte de glucosa, así como su utilización.

Farmacocinética. Su absorción es limitada por VO. Induce el sistema microsómico enzimático, en especial la formación de la enzima citocromo P-450; este efecto se logra sólo con dosis repetidas y altas. Alrededor de la mitad de la dosis se metaboliza en el intestino y el resto en el rumen, gracias a la acción del líquido ruminal, en donde se transforma en fenbendazol; éste también se absorbe muy poco. Las concentraciones en plasma no pasan de 1% de la dosis administrada. Aproximadamente 87% del fármaco se elimina por las heces y el resto por orina o leche. La vida media de eliminación es de 7½ h en ovinos y de 5 h en cabras.

Indicaciones y dosis. En todos los tratamientos se usa la VO, y se consideran tres a cuatro redosificaciones.

Caballos: está indicado para el tratamiento contra *Parascaris equorum*, *Strongylus edentatus*, *S. equinus*, *S. vulgaris* y *Oxyuris equi* en dosis de 10 mg/kilogramo.

Bovinos: contra parásitos susceptibles (incluyendo *Ostertagia ostertagi*): 4.5-5 mg/kilogramo.

Cerdos: contra parásitos susceptibles la dosis es de 3-4.5 mg/kilogramo.

Ovinos: contra parásitos susceptibles la dosis es de 5 mg/kilogramo.

Caprinos: contra parásitos susceptibles la dosis es de 7.5 mg/kilogramo.

Perros: 10 a 50 mg/kg, junto con el alimento.

Gatos: 10 a 15 mg/kg, junto con el alimento.

Aves: 20 a 50 mg/kg/3 días.

La DL_{50} en perros es >1.6 g/kg, en ratas >6.4 g/kg y en ratones >6.4 g/kg por vía oral.

Efectos adversos. Se recomienda tener precaución con caballos débiles; se considera seguro en yeguas ges-

Fig. 23-9. Fórmula estructural del oxfendazol.

tantes y potros. Al igual que con otros benzimidazoles, puede presentarse reacción de hipersensibilidad.

Interacciones. El oxfendazol no debe administrarse junto con trematocidas como dibromsalan o tribromsalan, ya que aumentan la incidencia de abortos en bovinos. Es factible que esos trematocidas, al incrementar la síntesis de prostaglandinas, sean los causantes de este efecto.

Tiempo de retiro. Al administrarse por VO en bovinos y a la dosis recomendada el tiempo de retiro es de siete a 11 días; no debe administrarse en vacas lecheras.

Oxibendazol. Su nombre químico es (5-propoxi-1H-benzimidazol-2-il)ácido carbámico metil-éster; 5-propoxi-2-ácido carbámico metil-éster (fig. 23-10). Tiene peso molecular de 249.2 Da y su fórmula condensada es $C_{12}H_{15}N_3O_3$. Es un polvo blanco cristalino muy poco soluble en agua y más soluble en ácido fórmico, dimetilsulfóxido, tiofanato y ciclohexanona.

Farmacocinética. Sólo se administra por VO, y dependiendo de la especie, se requieren de 6-30 h para alcanzar una $Cp_{máx}$ detectable, que casi nunca sobrepasa el 1% de la dosis administrada, por lo que la cantidad de fármaco en tejidos y en leche es muy reducida. Se metaboliza rápidamente en el hígado y se elimina por la orina.

Indicaciones y dosis. En todos los casos se dosifica por vía oral.

CABALLOS: es útil contra *Parascaris equorum, S. edentatus, S. equinus, S. vulgaris* y *Oxyuris equi* en dosis única de 10-15 mg/kilogramo.

BOVINOS: para el tratamiento de parásitos susceptibles la dosis única es de 10-20 mg/kilogramo.

CERDOS: para el tratamiento contra parásitos susceptibles la dosis única es de 15 mg/kg o 1.5 mg/kg/10 días.

OVINOS: contra parásitos susceptibles, la dosis única es de 10-20 mg/kilogramo.

PERROS: dosis única de 15 a 20 mg/kilogramo.

AVES: 10 a 50 mg/kg por VO o 20 ppm/15 días en el alimento.

Efectos adversos. No debe administrarse en caballos débiles, con cólicos, toxemia o enfermedades infecciosas; aún así se considera un fármaco de uso seguro en yeguas gestantes. A las dosis recomendadas, el oxibendazol generalmente no causa efectos adversos, pero pueden presentarse reacciones de hipersensibilidad, secundarias a la liberación de antígenos de los parásitos muertos.

Interacciones. Se menciona que combinado con dietilcarbamazina puede provocar hepatitis periportal en perros. Se encuentra en combinación con aceturato de diminaceno, con lo que además resulta eficaz contra larvas de moscas que se encuentren en el estómago de caballos. Junto con niclosamida, su espectro abarca también cestodos en perros (*Taenia sp.*).

Parbendazol. Fue el primer benzimidazol en el que se identificaron efectos teratógenos. Su nombre químico es (5-butil-1H-benzimidazol-2-il)ácido carbámico metiléster (fig. 23-11). Tiene peso molecular de 247 Da y su fórmula condensada es $C_{13}H_{17}N_3O_2$. Es prácticamente insoluble en agua, pero soluble en alcohol. Es un polvo blanco, cristalino y termolábil.

Farmacocinética. Se absorbe rápidamente al administrarse por VO. En ovejas aplicado en dosis de 45 mg/kg, su $Cp_{máx}$ es de 4 ng/ml en un tiempo promedio de 6 h después de haberse suministrado en el alimento; 48 h después, las concentraciones plasmáticas se reducen a 0.1 ng/ml. El fármaco sufre varios procesos de biotransformación, inicialmente hidroxilación, más adelante oxidación por medio del citocromo P-450, y finalmente una β-hidroxilación en el hígado, tras lo cual se excreta por orina y heces. En la orina de ovino se han identificado hasta siete metabolitos.

Indicaciones y dosis. Tiene amplio espectro nematocida y puede ser muy eficaz contra grandes y pequeños estróngilos, así como contra oxiuros maduros y en etapa larvaria. Se requieren al menos tres dosificaciones.

BOVINOS Y OVINOS: contra nematodos gastrointestinales y pulmonares en dosis de 15-50 mg/kilogramo.

CERDOS: para el tratamiento de la bronconeumonía verminosa producida por *Metastrongylus sp.* a razón de 3 mg/kg/3 días en el alimento.

AVES: como antihelmíntico puede administrarse individualmente una dosis única de 30 mg/kg, y para tratar

H
N
NH
H_3C
O
N
O
H_3CO

Fig. 23-10. Fórmula estructural del oxibendazol.

H
N
NH
H_3C
N
OCH_3
O

Fig. 23-11. Fórmula estructural del parbendazol.

parvadas se administra a razón de 50 ppm en el alimento durante dos o tres días.

Caballos: para tratar estróngilos maduros, tricoestróngilos y oxiuros: 15-30 mg/kilogramo.

La DL_{50} en ratones y ratas es >4 g/kg por vía oral.

Efectos adversos. En los caballos puede ocasionar diarrea transitoria con dosis de 2.5 mg/kg. El parbendazol atraviesa la barrera placentaria e induce problemas teratógenos y embriotóxicos en algunas especies como en ovejas, cerdos, ratas y ratones, pero no se ha informado de ello en bovinos. En perros no es la opción más indicada, por su espectro y porque puede causar efectos secundarios como hepatitis con ictericia en dosis de 30 mg/kg. La DL_{50} en ovinos es de 600 mg/kilogramo.

Interacciones. El parbendazol reduce la secreción biliar del oxfendazol y potencia su efecto.

Tiempo de retiro. En bovinos y ovinos el tiempo de retiro es de seis días.

Probenzimidazoles

Para actuar deben activarse por medio de reacciones como la hidrólisis y la nitrorreducción cíclica. Dichas reacciones se llevan a cabo en intestino, rumen, retículo, etc., aunque existe la posibilidad de que haya deficiencias enzimáticas y que no puedan ocurrir. Ciertos metabolitos de este grupo pueden estar relacionados con la teratogenicidad de estos productos.

Febantel. Es un prefármaco que debe metabolizarse y convertirse en fenbendazol y oxfendazol para tener así algún efecto antiparasitario. Se encuentra en forma de polvo y es incoloro. Es insoluble en agua y alcohol y moderadamente soluble en tetrahidrofurano, acetona y cloroformo. Su nombre químico es [[2-[(metoxiacetil)amino]-4-(feniltio)fenil]carbonimidoil]ácido biscarbámico dimetil-éster (fig. 23-12). Tiene peso moelcular de 446.4 Da y su fórmula condensada es $C_{20}H_{22}N_4O_6S$.

H_3CO O H HN N OCH_3 N O O S N H OCH_3

Fig. 23-12. Fórmula estructural del febantel.

Farmacodinámica. La actividad del febantel sobre los parásitos se debe a sus metabolitos (fenbendazol y oxfendazol), que inhiben la reductasa de fumarato bloqueando el aprovechamiento de la glucosa.

Farmacocinética. El febantel como tal no tiene actividad; se bioactiva al metabolizarse en rumen, retículo o abomaso, o en el intestino de animales monogástricos (fig. 23-13). Las reacciones necesarias para que se active pueden ser o no enzimáticas, y ser desde muy simples como la hidrólisis hasta complejas como la nitrorreducción. Los carnívoros son más eficientes en el metabolismo de estos fármacos y los eliminan con mayor rapidez, debido a que el tránsito intestinal es mucho más rápido que en los rumiantes. En el caballo el febantel se absorbe rápidamente en el tubo GI y se metaboliza rápidamente convirtiéndose en febantel sulfona, sulfóxido, fenbendazol y oxibendazol. Al parecer los ovinos absorben y metabolizan el febantel más rápido que los bovinos. En ovinos, la $Cp_{máx}$ se alcanza luego de 6-12 h de administrarse, y en bovinos, en 12-24 horas.

Indicaciones y dosis. En todos los casos se administra por VO. Las dosis máximas se recomiendan para gusanos presentes en pulmón o para larvas migrantes, en cuyo caso se recomiendan tres o más aplicaciones cada seis a ocho semanas.

Caballo: está indicado para el tratamiento contra *Strongylus vulgaris, S. edentatus, S. equinus, Parascaris equorum* (adultos e inmaduros) y *Oxyuris equi* (adultos y cuarto estadio larvario). La dosis única es de 6 mg/kg por VO, y se recomienda repetir el tratamiento otras tres veces.

Bovinos y cabras: es útil contra *Muellerius capillaris* y *Ostertagia sp.* en una dosis única de 7-10 mg/kilogramo.

Cerdos: es útil contra *Ascaris suum* y *Oesophagostomum sp.* en dosis de 5-10 mg/kg/3-5 días; contra *Trichuris suis* la dosis única es de 20 mg/kilogramo.

Perros y gatos: es útil para el tratamiento contra *Ancylostoma caninum, Toxocara canis* y *Trichuris vulpis* en perros y contra *Ancylostoma tubaeforme* y *Toxocara cati* en gatos en dosis de 15 mg/kg de febantel en combinación con 1.5 mg/kg de prazicuantel durante tres días. En cachorros y gatitos se administran 10 mg/kg de febantel con 1 mg/kg de prazicuantel por tres días.

Efectos adversos. Se informa que la toxicidad es muy baja. Basta mencionar que la DL_{50} en ratones, ratas y perros sólo se alcanza con dosis de 10 g/kg; en perros esta dosis administrada durante 90 días por VO produce hipoplasia testicular y prostática. En otras especies como el caballo, la aplicación de 10 veces la dosis terapéutica no produce efectos adversos. Dependiendo de la especie el fenbendazol (sin metabolizar) es poco tóxico, pero el fenbendazol sulfóxido encontrado en leche de vaca se

Fig. 23-13. Bioactivación del febantel (por VO) por acción de la flora intestinal o ruminal.

considera teratógeno. Es un fármaco que administrado solo es seguro en sementales. Puede reducir el hematócrito y la hemoglobina hasta tres semanas después de haberse administrado. Con dosis mayores a las indicadas puede observarse salivación transitoria, diarrea, vómito y anorexia.

Interacciones. Cuando se mezcla con prazicuantel tiene un efecto aditivo en perros y gatos, pero puede provocar salivación, anorexia, emesis o diarrea, si bien la incidencia es baja (<3%). En los gatos se puede provocar salivación, vómito, depresión, etc.; en este caso la incidencia es menor de 10%. Esta combinación está contraindicada en hembras gestantes.

Tiempo de retiro. En bovinos de carne el tiempo de retiro es de 27 días; está prohibido su uso en vacas lecheras.

Netobimina. Su nombre químico es 2-[[[(metoxicarbonil)amino][[2-nitro-5-(propiltio)fenil]amino] metilen]amino]ácido etanosulfónico. Su fórmula condensada es $C_{14}H_{20}N_4O_7S_2$ y tiene peso molecular de 420.5 Da. La netobimina base es un polvo amarillo insoluble en agua y soluble en alcoholes, pero la sal sódica tiene la ventaja sobre otros probenzimidazoles de que es más soluble en agua, acetona, metanol, dimetilformamida y dimetilsulfóxido aunque insoluble en éter. Dentro de los nematocidas, es de los denominados de amplio espectro, y también tiene que biotransformarse en albendazol en el interior del huésped, luego en albendazol sulfóxido (ABZSO) y posteriormente en albendazol sulfona ($ABZSO_2$) (fig. 23-14).

Farmacocinética. En ovinos, cuando se administra por VO o intrarruminal, se absorbe rápidamente y alcanza su $Cp_{máx}$ 30 min, tiempo similar al que se requiere cuando se aplica por vía SC. Sin embargo, la vida media es mayor cuando se aplica por vía SC, a causa del vehículo utilizado, que evita que la flora ruminal lo metabolice rápidamente. Después de administrarse por las vías IM o SC, la $Cp_{máx}$ es menor de la que se logra por la VO. El grado de absorción de la netobimina sin

Netobimina

Efecto de la flora intestinal o ruminal en su caso

Albendazol

Albendazol sulfóxido

Albendazol sulfona

Fig. 23-14. Bioactivación de la netobimina por la flora intestinal o ruminal.

cambios es mínimo, y por tanto sólo se detectan trazas en los tejidos y en la leche. La microflora GI lo convierte en un metabolito sulfóxido y posteriormente sufre otra conversión en el hígado, lo que finalmente da como resultado la formación de albendazol y albendazol sulfóxido, que son los productos finales que le confieren su actividad antihelmíntica; éstos no son los únicos metabolitos, ya que se han detectado otros cinco diferentes en plasma, orina e hígado. La netobimina que se administra VO se elimina en la orina y las heces. Cuando se utilizan diferentes vías de administración son evidentes las diferencias farmacocinéticas; p. ej., al administrarse por VO o intrarruminal se detecta en la orina hasta 17% del fármaco metabolizado, mientras que cuando se aplica por vía SC sólo se detecta ocho por ciento.

Indicaciones y dosis. Puede administrarse por las vías parenteral, VO o intrarruminal. La mayoría de los nematodos adultos se localizan en rumen, retículo, abomaso y luz intestinal. El hecho de que sólo algunas fases larvarias sean migratorias hará que se manifieste un mayor efecto de la netobimina cuando se aplica por VO que por la vía subcutánea.

Bovinos y ovinos: para el tratamiento contra *Trichostrongylus sp.* y *Ostertagia sp.*, en dosis de 7.5 mg/kg por las vías IM o SC y 10-20 mg/kg por VO. Como algunos parásitos son muy resistentes, esto obliga a la redosificación basada en calendarios de desparasitación, programando de tres a siete aplicaciones por periodo de tratamiento.

Caballos: es útil contra *Strongylus sp.*, en dosis de 12.5 mg/kg por vía oral.

Otros: aún no se ha valorado adecuadamente, por lo que no se indican recomendaciones.

Efectos adversos. No se debe administrar en los primeros 90 días de gestación.

Interacciones. En los animales premedicados con eritromicina o gentamicina se disminuye drásticamente el metabolismo, lo cual repercute en la activación de la netobimina.

Tiempo de retiro. A las 12 h de haberse administrado por vía parenteral no se detecta en el sitio de inyección o el hígado de los bovinos.

Tiofanato. El tiofanato es un probenzimidazol totalmente sintético, especialmente desarrollado para administrarse por VO en alimento o agua de bebida o en bolos. Su nombre químico es [1,2-bisfenilen(iminocarbonotioil)]ácido biscarbamicodietil-éster; 4,4'-*o*-bisfenilen[3-ácido tioalofánico]dietil-éster. Su fórmula

condensada es $C_{14}H_{18}N_4O_4S_2$ y tiene peso molecular de 370.5 Da. Además de usarse como nematocida, también actúa como fungicida. Se encuentra en forma de cristales y solamente es soluble en alcohol. Al igual que todos los probenzimidazoles, la flora ruminal o intestinal lo metaboliza, convirtiéndolo en un benzimidazol carbamato (fig. 23-15).

Farmacocinética. En bovinos, se estima que 57% del tiofanato se metaboliza en la luz del tubo GI hasta convertirse en un compuesto llamado lobendazol; en bovinos, 34% del fármaco sufre este proceso en el hígado.

Indicaciones y dosis. **Bovinos:** se utiliza contra *Strongyloides sp.* y *Trichostrongylus sp.* en dosis de 50-60 mg/kg por VO; como premezcla puede administrarse a razón de 225 g/kg/7 días en el alimento.

Ovinos: es útil contra *Strongyloides sp.*; la dosis total para animales de 25-30 kg de peso es de 240-480 mg por VO. En una sola aplicación y como premezcla puede administrarse a razón de 225 g/kg de alimento durante siete días.

Cerdos: es útil contra *Ascaris suum* en dosis de 6-7 mg/kg/14 días por vía oral.

La DL_{50} en ratones y ratas es >15 g/kilogramo.

Efectos adversos. Los bovinos y ovinos toleran una dosis aun 20 veces mayor que la indicada; sin embargo, cabe mencionar que se han demostrado efectos tóxicos del tiofanato en ratonas y en tejido testicular de ratones cuando se administran 700-1 000 mg/kg por vía oral.

Tiempo de retiro. El tiofanato se encuentra principalmente en hígado y en menor cantidad en riñón, músculo, piel y grasa. A las 44 h ya no se detecta tiofanato en leche; aun así, se recomienda un tiempo de retiro de tres días. Para carne de bovino, cerdo, ovino y caprino el tiempo de retiro es de siete días.

S
NHC—NHCO₂ Me
NHCNHCO₂Me—
S
Tiofanato
R
N
N
S
N
H

Fig. 23-15. Ruta de bioactivación del tiofanato.

Tetrahidropirimidinas

Las tetrahidropirimidinas son un grupo de nematocidas que actúan bloqueando la transmisión neuroganglionar del parásito, con un efecto de tipo colinérgico despolarizante que ha sido valorado *in vitro* y se calcula que tiene una potencia 100 veces mayor que el efecto colinérgico mediado por acetilcolina, con la diferencia adicional de que aquél se considera irreversible. Cuando estos fármacos se han aplicado por vía IV en animales de laboratorio como ratas y ratones, ocasionan un bloqueo neuromuscular completo con efecto letal, por lo que no deben administrarse por vía sistémica.

Morantel

Es una tetrahidropirimidina análoga del pirantel; se encuentra en forma de polvo, es de color blanco-amarillento, inodora y soluble en agua. Su nombre químico es (E)-1,4,5,6-tetrahidro-1-metil-2-[2-(3-metil-2-tienil)etenil]pirimidina (fig. 23-16). Tiene peso molecular de 220.34 Da y su fórmula condensada es $C_{12}H_{16}N_2S$. El morantel es más potente que el pirantel. Existen diferentes sales, entre las que se encuentra tartrato, fumarato y citrato, las cuales presentan diferencias en su farmacocinética básica.

Farmacodinámica. Es más lento que el pirantel en cuanto al inicio de su efecto, pero es unas 100 veces más potente. Actúa en la placa neuromuscular paralizando al parásito. Tiene propiedades parecidas a la nicotina, además de que inhibe la reductasa de fumarato de *Haemonchus sp.*

Farmacocinética. El tartrato de morantel puede usarse en rumiantes. Después de la administración por VO se absorbe poco, pero esta pequeña cantidad lo hace rápidamente desde abomaso e intestino delgado y se elimina en las heces. Cuando se aplica por vía intrarruminal no se detecta en plasma, lo que indica su poca absorción por esta vía. Tiene un excelente efecto contra parásitos localizados en el intestino. La $Cp_{máx}$ se logra 4-6 h después de haberlo administrado. Se metaboliza en el hígado, y en un periodo de cuatro días comienza a eliminarse por la orina y el resto con las heces.

H₃C
N
S
N
CH₃

Fig. 23-16. Fórmula estructural del morantel.

Indicaciones y dosis. Resulta de utilidad contra nematodos adultos y larvas intestinales, pero no contra fases larvarias migrantes, ya que en éstas su efecto es muy variable por la poca o nula absorción del fármaco aplicado por VO. No produce infertilidad en los huevos de los parásitos. Puede eliminar larvas intestinales, evitando así la contaminación de los pastos.

Existe una presentación en bolos para aplicación intraruminal de efecto prolongado por su liberación sostenida. Esta formulación tiene tecnología de estratos y láminas roladas del producto, que permite una dosificación diaria hasta por 90 días y resulta de utilidad en el ganado que sale a pastorear; además tiene la ventaja de que elimina los parásitos previamente establecidos en el animal. Se ha demostrado que los animales con este tipo de tratamiento tienen ganancia de peso.

Bovinos: es útil contra *Haemonchus sp., Ostertagia sp., Trichostrongylus sp., Nematodirus sp., Cooperia sp.* y *Oesophagostomum radiatum,* tanto en su estado adulto como en los inmaduros. La dosis única de la sal tartrato es de 10 mg/kg, y de fumarato, de 12-15 mg/kilogramo.

Ovinos y caprinos: la dosis única es de 10 mg/kg por VO, adicionado en el alimento.

Cerdos: la dosis es de 5-7.5 mg/kg por vía oral.

La DL_{50} en ratón es de 5 g/kg, mientras que la del pirantel es de 170 mg/kilogramo.

Efectos adversos. Se considera que no tiene efectos negativos en hembras gestantes. A las dosis recomendas no produce efectos adversos, y se considera un fármaco con un amplio margen de seguridad, además es bastante más seguro que el pirantel. Con una dosis 20 veces mayor que la indicada comienzan a observarse algunos signos como incremento de la frecuencia respiratoria, sudación y ataxia.

Interacciones. No se debe administrar junto con suplementos minerales que contengan bentonita, ya que disminuye su eficacia. No se recomienda administrarlo junto con pirantel o levamisol, debido a que tienen mecanismos similares y se potencia su efecto tóxico. Los efectos adversos antes descritos se intensifican cuando se administra junto con un organofosforado o dietilcarbamazina. La piperazina y el morantel tienen mecanismos de acción antagónicos.

Tiempo de retiro. El tiempo de retiro para bovinos es de 14 días y para cabras es de 30 días. En el caso del tartrato de morantel de liberación sostenida se requieren de 160 días.

Cuando se administra en forma de bolos laminados intrarruminales de liberación sostenida, se le detecta en líquido de rumen, abomaso e íleon, así como en las heces, hasta 100 días después de su administración, con la ventaja de que en ningún momento se le detecta en plasma, lo que permite aplicar el producto sin generar residuos en productos de consumo, como leche y carne.

Pirantel

El pirantel es un derivado de las tetrahidropirimidinas. Se introdujo en 1966 como antihelmíntico de amplio espectro, recomendado principalmente para nematodos GI en ovinos. Su nombre químico es (E)-1,4,5,6-tetrahidro-1-metil-2-[2-(2-tienil)etanil]pirimidina (fig. 23-17). Su peso molecular es de 206.3 Da y su fórmula condensada es $C_{11}H_{14}N_2S$. Sus principales sales son tartrato y pamoato, este último conocido también como emboato de pirantel. La sal tartrato es una de las tetrahidropirimidinas más utilizadas; es un polvo blanco soluble en agua, que se utiliza como polvo, suspensión y comprimidos (*pellets*). El pamoato es un polvo amarillo muy estable, insoluble en agua. Cuando está en suspensión es muy sensible a la luz solar, que lo inactiva rápidamente.

Farmacodinámica. Posee propiedades colinérgicas del tipo nicotínico y paraliza al parásito al inhibir la enzima acetilcolinesterasa.

Farmacocinética. El citrato de pirantel se absorbe mejor que el pamoato; se ha calculado 23% de eficacia del citrato y 75% del pamoato. En monogástricos, se absorbe bien por VO y alcanza su $Cp_{máx}$ en 2-3 h. Se menciona que se destruye en rumen, por lo que esta sal se utiliza principalmente en perros, gatos, cerdos y caballos, en los cuales se metaboliza por vía hepática aunque no se han identificado sus metabolitos por completo; se elimina por lo general por orina y menos por heces.

Indicaciones y dosis. En todos los casos sólo se administra por vía oral.

Equinos: ha demostrado una eficacia de 80-100% contra *Strongylus vulgaris, S. equinus, S. edentatus* y otros estróngilos pequeños, *Parascaris equorum, Probstymayria vivipara* y *Oxyuris equi,* con dosis única de 6.6 mg/kg por VO de pirantel base. En caso de cestodos como *Anaplocephala perfoliata,* administrar 13 mg/kg/12 h/3 veces de pamoato, tartrato o de pirantel base.

H_3C N S N

Fig. 23-17. Fórmula estructural del pirantel.

Perros: está indicado contra *Toxocara canis, T. leonina, Ancylostoma caninum, Uncinaria stenocephala,* etc.; al administrarse como pirantel base la dosis única es de 5 mg/kg, y se repite en tres semanas. Como pamoato de pirantel se administran 15 mg/kg a los 30 min de una comida ligera. En caso de *Ancylostoma sp.* se puede comenzar el tratamiento desde la primera semana de edad con la misma dosis. En cachorros infestados con *Ascaris sp.* repetir el tratamiento dependiendo del grado de infestación. Se recomienda hacer un examen coproparasitológico a las perras que recibieron tratamiento para determinar la necesidad de otro tratamiento. En el perro es poco tóxico, y la DL_{50} es de 690 mg/kilogramo.

Gatos: está indicado para el tratamiento contra *Ascaris sp., Physaloptera sp.,* etc. La dosis única de pirantel base es de 5 mg/kg, y hay que repetir el tratamiento en dos semanas; la dosis del pamoato de pirantel es de 10 mg/kg, que se repite en tres semanas.

Cerdos: el tartrato de pirantel es eficaz contra *Oesophagostomum sp.* en una dosis única de 22 mg/kg, o bien adicionado una sola vez en el alimento a razón de 800 ppm. Contra *Ascaris suum* se administra en dosis de 2.6 mg/kg/3 días o bien 96 ppm/3 días en el alimento.

Rumiantes: se administran 25 mg/kg de pamoato de pirantel, hasta un máximo de 2 g/animal.

Aves: la sal tartrato se usa en dosis de 75-125 mg/kg/3 días en solución en el agua de bebida, con lo que se obtiene una eficacia de 90-99% contra nematodos gastrointestinales.

Efectos adversos. El pirantel se considera un fármaco de baja toxicidad, y dosis 20 veces mayores de la indicada no producen efectos adversos en caballos. La DL_{50} en ratones y ratas es de 170 mg/kg y >690 mg/kg en perros.

Debe usarse con precaución en animales debilitados. Se considera seguro para administrarse durante la gestación y durante la crianza. A las dosis recomendadas no produce efectos adversos, pero ocasionalmente puede inducir emesis en pequeñas especies. La administración prolongada de pamoato de pirantel causa toxicosis que se manifiesta por incremento de la frecuencia respiratoria, sudación, ataxia, etcétera.

Interacciones. El pirantel se combina en todas sus presentaciones con ivermectinas, prazicuantel, fenbendazol, mebendazol, etc., y tiene un efecto aditivo benéfico para el tratamiento de las parasitosis muy intensas en que intervienen otros tipos de parásitos como los cestodos; esta combinación no es necesaria en animales que no se encuentran parasitados masivamente.

En perros puede administrarse pamoato de pirantel (5 mg/kg) con 6 μg/kg de ivermectina para el tratamiento contra *Ascaris sp.* y *Ancylostoma sp.* (dosis única); en gatos es más útil la combinación de pamoato de pirantel (20 mg/kg) con prazicuantel (5 mg/kg) VO en dosis única.

No se recomienda administrar pirantel con morantel o con levamisol, debido a que tienen mecanismo de acción muy similar y a que producen los mismos efectos tóxicos. Los efectos adversos se intensifican cuando se administran junto con organofosforados o dietilcarbamazina. La piperazina y el pirantel tienen mecanismos de acción antagónicos.

Tiempo de retiro. Se recomienda un día de retiro para cerdos, ya que los residuos se encuentran generalmente en el hígado.

Closantel

Este fármaco pertenece al grupo de salicilanilidas, al igual que niclosamida, oxiclosanida, rafoxanida y resorantel, con actividad antiparasitaria y que ya están comercialmente disponibles. Es el antiparasitario con más amplio espectro y ha demostrado tener efecto sobre nematodos, como *Haemonchus sp.* y *Chabertia sp.*; también han sido valorados sus efectos como trematocida y acaricida. Su nombre químico es N-[5-cloro-4-[(4-clorofenil)cianometil]-2-metilfenil]-2-hidroxi-3,5-diyodobenzamida (fig. 23-18); su fórmula condensada es $C_{22}H_{14}Cl_2I_2N_2O_2$ y tiene peso molecular de 663 daltons.

Farmacodinámica. Los cambios a nivel ultraestructural son los primeros en manifestarse, y los trastornos en la mitocondria, los más evidentes. Después de 2 h de administrarse el fármaco, el parásito queda paralizado y después de 8 h se alteran los procesos de absorción. En las siguientes 12-24 h se manifiestan los daños más notables, que afectan los órganos sexuales del parásito. Asimismo, se impide el acoplamiento de la fosforilización oxidativa, con lo cual se evita que el parásito disponga de energía, lo que causa su muerte.

Fig. 23-18. Fórmula estructural del closantel.

Farmacocinética. Después de administrar closantel en bovinos y ovinos, se une fuertemente a la albúmina, y por ello, su prolongada estancia en el plasma le permite mantener una vida media muy larga, lo que se traduce en efectos contra parásitos que ingieren sangre normalmente, como *Haemonchus contortus* y *Fasciola hepatica*. Por VO alcanza su $Cp_{máx}$ en 40 h; en cambio, cuando se aplica por vía parenteral se requieren uno a dos días. Su vida media puede ser hasta de dos a tres semanas, y la biodisponibilidad cuando se administra por VO es hasta del 50%. Se metaboliza por reducción menos de 2% y se elimina por las heces y por la orina.

Indicaciones y dosis. Debido a su vida media tan larga, de 15 días en promedio, en todos los casos se recomienda una sola aplicación.

Ovinos y caprinos: es útil contra *Haemonchus sp.* (que es resistente a otros antihelmínticos) en dosis de 7.5-10 mg/kg por VO. Por vía SC se usa en dosis de 5-10 mg/kilogramo.

Bovinos: 8 a 10 mg/kg por vía oral.

Caballos: en dosis de 10 mg/kg por vía oral.

Perros: 10 a 15 mg/kg por VO. Existen informes que mencionan que el closantel puede ser útil en el tratamiento de distemper canino, con dosis terapéuticas durante cinco días y en combinación con inmunoestimulantes; sin embargo, cabe mencionar que también se mencionan efectos tóxicos con este último tratamiento.

Efectos adversos. No tiene efectos carcinógenos, teratógenos o embriotóxicos. En ratas, la DL_{50} es de 50 mg/kg por vía IM; en ovinos, al aplicar una dosis cinco veces mayor a la indicada, se provoca un aumento en la profundidad respiratoria y en la frecuencia cardiaca, así como diarrea y signos nerviosos que se manifiestan con tortícolis o extensión de la nuca, congestión pulmonar y edema. Puede haber hidrotórax, hidropericardio y daños a la retina. En perros, los signos de toxicidad cuando se sobredosifica son más intensos, induciendo neuritis óptica, degeneración de la retina, ceguera irreversible, hepatotoxicosis y miopatías.

Tratamiento de los efectos adversos. La terapéutica sólo incluye el uso de albúmina, a la que se une fuertemente el antiparasitario, lo cual reduce los síntomas agudos de toxicosis al quedar menos fármaco disponible.

Interacciones. Se encuentra en combinación con ivermectinas, niacinamida, levamisol y vitaminas del complejo B, con lo que aumenta su espectro y ataca a trematodos y ectoparásitos.

Tiempo de retiro. La mayor concentración de closantel se encuentra en riñón, y debido a que su metabolismo es muy lento, el tiempo de retiro no debe ser menor de 40 días; p. ej., en ovinos se detectan residuos hasta 42 días tras el tratamiento y en bovinos hasta 56 días después. No se recomienda administrarlo en vacas lecheras.

Imidazotiazoles

Los primeros informes datan de 1960, cuando se descubrió un compuesto aminotiazólico que presentaba acción contra nematodos de las aves, al que se le denominó R6438. Se aislaron sus metabolitos, que posteriormente fueron sintetizados. Estos fármacos se evaluaron en cuanto a su efecto nematocida y tras una serie de eventos químicos se obtuvo el clorhidrato de tetramisol.

Tetramisol

Fue el primer imidazotiazol que se comercializó y tuvo aplicación como nematocida. Se introdujo en 1966 como una mezcla racémica de dos isómeros ópticos (D y L-tetramisol). La actividad nematocida radica en el isómero L. Su nombre químico es 2,3,5,6-tetrahidro-6-fenilimidazol[2,1-b]tiazol. Es un polvo cristalino, inodoro y soluble en agua. Existen dos sales: el clorhidrato, de sabor amargo, y el ciclamato, de mejor sabor. Generalmente es estable.

Farmacodinámica. Inhibe la colinesterasa y actúa en los músculos del parásito ejerciendo un efecto paralizante. Aún se discute su probable acción bloqueadora sobre la enzima reductasa de fumarato.

Indicaciones y dosis. Tiene espectro similar al levamisol, pero con menos potencia, y es aproximadamente dos veces más tóxico. Se prefiere la VO, dado que produce menos efectos colaterales. Por lo general se aplica una sola dosis, que puede repetirse cada dos a tres semanas.

Bovinos: es muy eficaz contra *Dictyocaulus sp.* en dosis de 15 mg/kg VO, o bien 7.5 mg/kg por vía SC (nunca más de 4.5 g en total para animales muy pesados).

Ovinos y caprinos: la dosis es de 10 a 15 mg/kg vía SC. La DL_{50} en ovinos es de 90 mg/kilogramo.

Cerdos: es útil contra *Metastrongylus sp.* en dosis de 15 mg/kg/12 h por vía oral.

Perros y gatos: 7.5-10 mg/kg por vía subcutánea.

Aves: 40-50 mg/kg por vía oral.

Efectos adversos. En la actualidad ya casi no se expende el fármaco debido a que sus efectos tóxicos son muy parecidos a los de su isómero levógiro (levamisol), pero se presentan más a menudo y en forma más intensa. Tiene un margen de seguridad muy estrecho. Con

45 mg/kg en ovinos se produce salivación, lagrimeo, movimientos de cabeza y excitabilidad. Los bovinos son más tolerantes que los ovinos a la administración parenteral. La administración SC produce irritación. Los caballos son una especie intolerante al tetramisol; en ellos, con solo 20 mg/kg se produce la muerte.

Levamisol

El levamisol es el isómero levógiro del tetramisol y tienen un margen de seguridad más amplio. Su nombre químico es (S)-2,3,5,6-tetrahidro-6-fenilimidazol[2,1-b]tiazol (fig. 23-19); su fórmula condensada es $C_{11}H_{12}N_2S$ y tiene peso molecular de 204 Da. Es un polvo cristalino de color blanco o amarillo muy pálido, inodoro o casi sin olor. Es muy soluble en metanol y prácticamente insoluble en éter y acetona; es muy soluble en agua. La luz solar cambia su coloración a un amarillo claro sin alterar su efecto. La temperatura superior a 40°C suele acidificarlo y enturbiarlo si se encuentra en solución, y puede formar precipitados. Está disponible en dos sales: fosfato y clorhidrato (esta última es la más utilizada). Es más eficaz y produce menos efectos tóxicos que el tetramisol; posee un espectro amplio contra vermes redondos en bovinos, ovinos, cerdos, caballos, perros, gatos y aves.

Farmacodinámica. El levamisol estimula los ganglios simpáticos y parasimpáticos del parásito. En dosis elevadas interfiere en el metabolismo de los carbohidratos al bloquear definitiva e irreversiblemente la enzima reductasa de fumarato y la oxidación del succinato. El efecto final es una parálisis que hace que el parásito sea expulsado vivo. Se sabe además que el levamisol tiene efecto inmunoestimulante; se cree que restablece la función de las células inmunitarias (principalmente linfocitos T) y estimula la fagocitosis. Estos efectos son evidentes en animales inmunodeprimidos.

Farmacocinética. El levamisol puede aplicarse casi por cualquier vía; se absorbe de manera rápida y eficaz, tanto del tubo digestivo como de la vía parenteral (p. ej., por piel). Cuando se aplica por vía IM o SC, la biodisponibilidad del compuesto es tres veces mayor que cuando se administra por vía enteral, sobre todo a nivel de vías respiratorias, en donde muestra magníficos resultados contra gusanos pulmonares. Cuando se administra por vía SC, alcanza su nivel de $Cp_{máx}$ en 30 min y después de 3-4 h no se detecta en plasma. Su distribución es muy buena. Menos de 6% se metaboliza a nivel hepático.

Fig. 23-19. Fórmula estructural del levamisol.

La vida media de eliminación plasmática en bovinos es de 4-6 h y en perros de 1-4 h. Se elimina por orina, heces, leche y moco bronquial.

Indicaciones y dosis. El levamisol se distingue por su eficacia contra gusanos pulmonares y contra la mayoría de los helmintos GI, en particular contra adultos. En grandes especies o animales en potreros, por cuestiones de manejo se administra una dosis única. En pequeñas especies su uso es recomendable durante tres a cinco días. No actúa contra cestodos ni trematodos. Los animales con carga parasitaria considerable o con exposición constante pueden volverse a tratar en dos a cuatro semanas. Debido a su margen de seguridad tan estrecho y a su limitada eficacia contra parásitos en equinos, no se usa en esta especie.

Perros: contra microfilarias se administran dosis de 11 mg/kg/6-12 días. Se recomienda realizar un examen sanguíneo al sexto día de tratamiento para verificar la ausencia de microfilarias o determinar si se continúa con la terapia. Es útil contra *Crenosoma sp.* utilizando una dosis única de 8 mg/kg; contra *Capillaria sp.*, en dosis de 7-12 mg/kg/3-7 días (repetir a los nueve días), y contra *Filaroides osleri*, en dosis de 7-12 mg/kg/20-45 días. Todos los tratamientos son por VO. El levamisol no se debe administrar cuando el animal ha comido demasiado. El tratamiento se interrumpe en el caso de que haya cambios en el comportamiento del perro; una terapia más prolongada de la indicada puede producir efectos adversos.

Como inmunoestimulante:

a) para el tratamiento de infecciones cutáneas recurrentes en dosis de 2.2 mg/kg/72 h por VO, junto con una terapia antimicrobiana apropiada.
b) para el tratamiento adjunto en aspergilosis/penicilinosis en dosis de 2-5 mg/kg/72 h por vía oral.

Gatos: para el tratamiento contra *Aelurostrongylus sp.*, administrar tres dosis de 15 mg/kg/72 h y aumentar a 30 mg/kg/72 h en dos ocasiones más; finalmente, dar una sola dosis de 60 mg/kg. Contra *Capillaria aerophilia* administrar una dosis de 4.4 mg/kg/2 días vía SC y una segunda dosis de 8.8 mg/kg dos semanas después. Contra microfilarias usar dosis de 10 mg/kg/7 días por vía oral.

Como inmunoestimulante y como tratamiento adjunto en casos de gingivitis y faringitis administrar tres dosis de 2-5 mg/72 horas.

Bovinos: para la remoción de *Dictyocaulus vivapurus* adultos e inmaduros, administrar una dosis de 5.5-11 mg/kg por VO en el alimento, en el agua de bebida o en bolos; pueden administrarse al mismo tiempo 3.3-8 mg/kg por vía subcutánea.

Cerdos: indicado para el tratamiento contra *Ascaris suum, Oesophagostomum sp., Strongyloides sp., Stephanuris sp.* y *Metastrongylus sp.*, en una dosis de 7.5-8 mg/kg por VO en el alimento o el agua de bebida.

Ovinos y caprinos: está indicado para el tratamiento contra *Dictyocaulus vivaparus* en una dosis de 7.5-8 mg/kg por VO en el alimento o agua de bebida.

Aves: contra nematodos intestinales administrar a razón de 1.5-4 ml/L de agua de bebida durante uno a tres días, y repetir en 10 días. Si las aves se rehúsan a beber el agua medicada, restringir por un tiempo hasta que tengan sed. Para el tratamiento contra *Capillaria sp.*, administrar una dosis de 15-30 mg/kg por VO o bien 0.5 mg/L de agua de bebida durante cuatro a cinco días. Repetir el tratamiento en 10-14 días. En aves se administra en el agua de bebida, la cual se prepara cada 24 h a pesar de que el fármaco es estable por más tiempo.

Como inmunoestimulante: administrar 0.1 ml/L de agua de bebida/7 días. Por vía parenteral administrar tres dosis de 2 mg/kg/14 días por las vías IM o SC. Pueden administrarse dos dosis de 4-8 mg/kg/14 días por vía IM o SC. No usar en aves debilitadas.

En la actualidad, cada día es más constante el uso de levamisol para estimular la respuesta inmunitaria, efecto que se logra a la segunda exposición del antígeno o bien cuando se aplican juntos el antígeno y el fármaco. Se sabe que el levamisol facilita la maduración de linfocitos T en animales inmunitariamente inmaduros; además, promueve la actividad de neutrófilos, polimorfonucleares y fagocitos mononucleares. No altera los linfocitos B, por lo que se ha coincidido en que la respuesta humoral no se afecta. Se ha equiparado el efecto del levamisol con el de las hormonas tímicas. Por estas acciones, el levamisol se ha empleado al mismo tiempo que el tratamiento indicado para infecciones piodérmicas crónicas, úlceras infecciosas crónicas, actinomicosis, lupus eritematoso en perros y aun en el cáncer de perros y gatos. Se ha especulado sobre el efecto del levamisol en la terapéutica de algunas infecciones cutáneas crónicas en el ser humano, e incluso en el tratamiento contra la brucelosis. Este efecto no se puede lograr con una sola aplicación, para lo cual diferentes autores indican que la dosis debe ser menor que la dosis terapéutica contra parásitos, indicando en algunos casos 33 o 25% de la dosis normal. También se han obtenido mejores resultados cuando el fármaco se aplica en forma intermitente, con administraciones cada tercer día.

Efectos adversos. Está contraindicado en animales lactantes. Debe usarse con precaución en animales muy débiles o con deficencia renal o hepática y evitarse en bovinos estresados por vacunación, descorne o castración. Debido a que no hay información acerca de su seguridad en animales gestantes, el levamisol sólo se les debe administrar cuando sea necesario.

Bovinos: los efectos adversos que se pueden observar en bovinos incluyen hipersalivación, excitación, temblores, lamedura constante y movimientos de cabeza, signos que generalmente no duran más de 2 h y se presentan con sobredosis o bien cuando el levamisol se administra junto con organofosforados. Cuando el levamisol se inyecta suele ser doloroso; el dolor tarda siete a 14 días en desaparecer de la zona. Es común hallar abscesos en el sitio de la inyección que se pueden manifestar de modo que van desde simple edema y crepitación, hasta la evidente laceración de piel; es más grave cuando se aplica por vía IM que por vía SC. A manera de precaución, en los bovinos no se recomienda aplicar más de 10 ml en un solo sitio y esto se debe considerar especialmente en animales próximos al sacrificio.

Ovinos y caprinos: el fármaco es más tóxico en animales con lesión hepática o pretratadas con tetracloruro de carbono. A los ovinos se les puede considerar la especie más sensible al fármaco, ya que una dosis de levamisol de 25 mg/kg puede desencadenar efectos tóxicos. Este dato debe considerarse un parámetro y no una regla. En cabras puede provocar depresión, hiperestesia y salivación; por vía SC causa dolor intenso en la zona.

Cerdos: en cerdos puede provocar salivación, lamedura constante, tos o vómito.

Perros: los efectos adversos observados en perros incluyen trastornos GI (vómito, diarrea), cambios de comportamiento, agitación, movimientos de cabeza, agranulocitosis, disnea, edema pulmonar, erupciones cutáneas, eritema multiforme, necrosis epidérmica y letargo.

Gatos: hipersalivación, excitación, midriasis y vómito.

Caballos: casi nunca se usa en caballos por su limitado efecto y porque provoca excitación, cólico, sudación, taquipnea, secreción nasal e incluso colapso y muerte.

Aves: quizá sean las más resistentes a la toxicidad, ya que soportan dosis de 2 g/kg sin manifestar efectos tóxicos.

Con una sola sobredosis se observa en rumiantes un comportamiento igual al de una intoxicación por organofosforados (hipersalivación, hiperestesia, irritabilidad, depresión, disnea, defecación y micción); los animales se recuperan al cabo de algunas horas. En casos extremos una intoxicación aguda puede provocar deficiencia respiratoria y arritmias cardiacas. En caso de que el levamisol se haya administrado por VO suelen proporcionarse catárticos; por lo anterior puede afirmarse que esta vía y la tópica son más seguras que la parenteral. La vía IV no se recomienda. Los animales pueden presentar tos

intensa como reflejo para tratar de expulsar los nematodos muertos en el pulmón.

Tratamiento de los efectos adversos. No se recomienda tratar animales desnutridos, deshidratados, muy jóvenes o muy enfermos. Aunque aún no se fundamenta, empíricamente se trata la intoxicación del levamisol con la inyección de adrenalina por vía subcutánea.

Interacciones. El levamisol se encuentra comercialmente en combinación con closantel, albendazol, piperazina o niclosamida, lo que aumenta su espectro antihelmíntico.

Teóricamente, otros compuestos con efectos nicotínicos como pirantel, morantel, dietilcarbamazina, o inhibidores de la colinesterasa (organofosforados o neostigmina), llegan a potenciar sus efectos tóxicos.

El levamisol puede potenciar las inmunorreacciones y la eficacia de las vacunas contra *Brucella sp.* Se ha informado la muerte de animales que reciben levamisol junto con cloranfenicol. No se debe tratar a los animales al mismo tiempo con bunamidina y bloqueadores neuromusculares, debido a que aparentemente son antagonistas, tanto *in vivo* como *in vitro*.

Tiempo de retiro. El levamisol no se fija extensamente en los tejidos, pero no se recomienda administrarlo en ganado lechero. La cantidad de residuos tisulares permitidos internacionalmente en bovinos, ovinos y cerdos es de 0.1 ppm. El tiempo de retiro en bovinos es de siete a nueve días, en ovinos es de tres a 10 días y en cerdos de nueve a 11 días. En caso de que se haya aplicado tópicamente en bovinos, el tiempo de retiro es hasta de nueve días. En cerdos medicados con premezcla el tiempo de retiro es de tres días.

Butamisol

El butamisol tiene espectro similar al levamisol; es más específico pero menos potente y es unas dos veces más tóxico que sus análogos. Su nombre químico es 2-metil-*N*-[3-(2,3,5,6-tetrahidroimidazol[2,1-b]tiazol-6-il)fenil]propanamida (fig. 23-20).

Indicaciones y dosis. Se prefiere administrarlo por VO, dado que así hay menos efectos colaterales.

H_3C H N S N N H_3C O

Fig. 23-20. Fórmula estructural del butamisol.

Gatos: se administra una sola dosis de 2-5 mg/kg, que puede repetirse cada dos a tres semanas.

Perros: está indicado en dosis de 2.5-3 mg/kg en animales parasitados con *Trichuris sp.* que no padezcan dirofilariasis, porque puede ser letal en estos casos; no se conocen claramente aún las causas. El margen de seguridad del butamisol es muy reducido. Su dosificación debe ser muy precisa, y si se dosifica correctamente no se presentan signos de toxicosis e incluso puede administrarse a hembras gestantes. La DL_{50} en el perro es de 11 mg/kg. Se ha informado que 7.5 mg/kg inducen vómito, ataxia, reclinación lateral e incluso convulsiones. Vale la pena hacer hincapié en que la dosificación en cachorros debe ser estrictamente vigilada por el médico veterinario.

Bovinos, ovinos y caprinos: dosis única de 15 mg/kg vía SC y nunca más de 4.5 g en total para animales pesados.

Cerdos: dosis única de 15 mg/kg por VO o 10 mg/kg por vía subcutánea.

Aves: 40-50 mg/kg de peso por VO durante tres días en el alimento.

Interacciones. No debe mezclarse con bunamidina, pues son antagonistas.

Lactonas macrocíclicas

Las lactonas son moléculas obtenidas de la fermentación de *Streptomyces sp.* Se sabe que tienen efectos antiparasitarios y que sólo actúan contra nematodos y ectoparásitos, pero además se menciona que tienen otras propiedades farmacológicas (antimutágenos y analgésicos). Se han obtenido más de 500 lactonas. Se les llama macrocíclicas por las características de su estructura química (un azúcar y una aglicona) que permite relacionarlas con los "macrólidos", obtenidos también de *Streptomyces sp.* El grupo de las lactonas macrocíclicas se divide a su vez en dos familias, las cuales son:

Avermectinas

a) Naturales: ivermectina, abamectina
b) Biosintéticas: doramectina, eprinomectina, selamectina

Milbemicinas: milbemicina y la recién introducida moxidectina

Ambas familias difieren en su estructura química, espectro y origen; p. ej., las avermectinas se obtienen de *Streptomyces avermitilis*, y las milbemicinas, de *S. hygroscopicus* (milbemicina) o *S. cyanogriseus* (moxidectina).

Otra diferencia importante entre estas familias es su toxicidad; las ivermectinas resultan tóxicas para ciertas razas de perros como el Collie, pero las milbemicinas son una alternativa para tratar a estos perros, sin que se produzcan efectos tóxicos.

Farmacodinámica. Existen diferentes mecanismos por los cuales ejercen sus efectos:

1. Originalmente se creía que estos fármacos aumentaban la liberación de GABA (ácido gamma-aminobutírico) de las terminaciones nerviosas del parásito, pero en la actualidad se sabe que también tienen cierta afinidad por los canales iónicos de las células nerviosas y musculares, sobre todo los de cloro.
2. Aumentan la permeabilidad de la membrana y provocan alteraciones nerviosas en el parásito, a menudo hiperpolarización celular, que le ocasionan la muerte.
3. Interfieren en la reproducción de los artrópodos.

Avermectinas

Las avermectinas fueron obtenidas por primera vez por Burg y colaboradores en 1979 como resultado de la fermentación bacteriana de *Streptomyces avermitilis*. Chavala y colaboradores las sintetizaron en 1980, y más adelante se descubrió su potente actividad antihelmíntica. Su comercialización para medicina veterinaria se inició en 1981. A partir del fermento de *Streptomyces avermitilis* se obtiene un anillo lactona macrocíclico que muestra efectos antibióticos y nematocidas, así como intensa toxicidad contra insectos (fig. 23-21).

Avermectinas naturales. Ivermectina. La ivermectina es un antiparasitario de amplio espectro, eficaz contra una gran variedad de nematodos y ectoparásitos, pero sin acción contra cestodos ni trematodos. La resistencia hacia la ivermectina es relativamente baja, y se reporta que es más frecuente que la desarrollen los parásitos de ovinos y caprinos; existe resistencia cruzada entre ivermectina y otras avermectinas. Es un polvo de color blanco, muy soluble en metiletilcetona, propilenglicol y polietilenglicol, poco soluble en agua e insoluble en carbohidratos saturados como el ciclohexano; es muy liposoluble y estable.

Farmacocinética. Los laboratorios que comercializan ivermectina han desarrollado varias formulaciones que permiten la aplicación por diferentes vías (SC, oral y tópica). La fórmula para VO muestra menor biodisponibilidad; por vía intrarruminal se estima que el fármaco alcanza 40% de biodisponibilidad, pero sus valores en plasma pueden durar de siete a 14 días, lo cual permite suponer que en dosis bajas de 10-40 μg/kg/día puede ser muy eficaz para el control de las infestaciones por parásitos sensibles al medicamento. No se recomienda la vía IM. Los procesos de absorción manifiestan diferencias según las vías de aplicación y las especies tratadas; p. ej., en el perro, después de administrar el fármaco por VO, se alcanza la $Cp_{máx}$ en 4-6 h. En bovinos, las

Fig. 23-21. Estructura básica del anillo lactona macrocíclico de las ivermectinas.

ivermectinas se detectan en plasma después de 1 h de haberlas aplicado y hasta 30 días después de la administración de una dosis de 200 µg/kg por vía SC. Algunos preparados oleosos aplicados por vía SC llegan a brindar concentraciones terapéuticas por 80-90 días. Presenta vida media de 36 h. Si se administra por vía IV, la vida media se reduce a 30 h. Por vía IV, la $T_{½β}$ en ovinos es de 40 h y en bovinos de 43 h; sin embargo, es notable que en el ovino, cuando se administra por vía intrarruminal, la vida media del fármaco es hasta de 178 h. Los bolos de liberación prolongada proveen dosis eficaces inmediatamente después de administrados; a partir de ahí la dosis terapéutica (12 mg/día) se libera durante alrededor de 135 días. El Vd es muy alto: >5.3 L/kg, con ligeras variantes en las diferentes especies. Se distribuyen ampliamente en los tejidos y por lo general se encuentran residuos en bilis, grasa, hígado y menos en el cerebro. El amplio Vd indica que una gran cantidad se localiza en los diferentes tejidos, incluyendo la piel, dato que es importante en medicina veterinaria por dos razones:

1. Si la carne o subproductos de animales tratados con ivermectina llegan a ser consumidos por el ser humano, suele constituir un problema de salud pública.
2. El efecto residual del fármaco puede llegar a ser de 10-12 semanas, y esto es considerado ideal para el control de ectoparásitos como pulgas, garrapatas o moscas.

Se ha detectado que el contenido gástrico tiene la menor concentración del fármaco. Por otro lado, se concentra en grandes cantidades en el moco y el contenido intestinal; por ello es factible recuperar gran cantidad en las heces, sin importar su vía de administración. Parece ser que el metabolismo de la ivermectina se realiza por procesos de hidroxilación en rumen, estómago o intestino, independientemente de la vía de administración. Se elimina por la bilis, por lo que se detectarán grandes cantidades en heces, aunque también se excreta por la orina y en la leche. En bovinos, la excreción fecal representa 98% o más del total de la dosis administrada. En el cuadro 23-1 se presentan algunos datos farmacocinéticos de la ivermectina.

Indicaciones y dosis. El uso de ivermectina en los mamíferos está asociado con un margen amplio de seguridad, ya que en ellos no existen canales de unión a cloro, además de que en la mayoría de las especies la ivermectina tampoco atraviesa la barrera hematoencefálica; una posible excepción son las razas de perros, en particular los Collie. En todos los casos se recomiendan dosis únicas y repetir los tratamientos con base en la prevalencia de parásitos en el lugar y la posibilidad de reinfestaciones.

Bovinos: para el tratamiento contra diversos nematodos gastrointestinales y pulmonares la dosis es de 200 µg/kg por vía SC. Si la dosis excedede de 10 ml, debe administrarse en diferentes sitios. En forma de bolos se emplean dosis de 125-300 µg/kg. En bovinos adultos, con dosis 30 veces superiores aún no se han observado signos tóxicos. No se deben administrar en becerros de menos de tres meses de edad, ya que pueden resultar alteraciones en el SNC y daños fatales al esófago.

Ovinos y caprinos: para el tratamiento contra nematodos localizados en el tubo digestivo y en el pulmón, la dosis por vía SC es de 0.2 mg/kg; por VO se debe aplicar cuando menos el doble de esta dosis.

Caballos: es útil para el tratamiento contra *Strongylus vulgaris, S. edentatus, S. equinus, Triodontophorus sp.*, pequeños estróngilos, ascáridos y microfilarias. En todos los casos, incluyendo a las hembras gestantes, se pueden utilizar dosis de 0.2 mg/kg. En esta especie es común utilizar la VO para administrar el producto en forma de pasta y no son recomendables otras vías como la IM o SC, dado que pueden desarrollarse lesiones sépticas en la zona de inyección.

Cuadro 23-1. Algunos datos farmacocinéticos de la ivermectina

Especie	Vía	Dosis (µg/kg)	$C_{máx}$ sérica (ng/ml)	$T_{máx}$ (días)	Vida $media_{abs}$ (h)	Vida media β (días)	Depuración (ml/kg/día)	$Volumen_{AUC}$ (L/kg)	$C_{máx}$ leche (ng/L)	$T_{máx}$ leche (días)
Bovinos	SC	200	0.46	–	39.2	17.2	457	3.35	2	3
	SC	200	42.8-46	3-4	–	–	–	–		–
	Tóp	500	32.9	–	–	–	–	–	–	
Cabras	VO	200	10.5	1.2	–	1.18	–	–	–	–
Ovinos	VO	200	8.5	0.5-0.75	–	1.25	–	–	–	–

Aves: la dosis es de 0.2 mg/kg por VO. En estas especies se pueden prolongar los tratamientos hasta tres días, ya que para administrarlos se utilizan el alimento o el agua de bebida, que se dan a libre acceso.

Cerdos: generalmente se administra en el alimento en dosis de 0.3 mg/kg, pero pueden ser menores si se establece un programa profiláctico. La premezcla es útil para el tratamiento de infecciones gastrointestinales, renales y pulmonares por nematodos, con una dosis de 0.1-0.2 mg/kg/7 días, y las formas inyectables, con una sola dosis de 0.3 mg/kg por vía SC. En casos graves se administra otra dosis a los 10-14 días. Se han utilizado experimentalmente en esta especie las ivermectinas en aerosol, pero aún no se confirma la seguridad y eficacia de esta presentación.

Perros: como profiláctico contra nematodos cardiacos en dosis de 0.006 mg/kg una vez al mes (6 μg/kg) por VO, una sola dosis de 0.05-0.2 mg/kg por VO contra microfilaria y *Capillaria sp.*, 0.2 mg/kg por vía SC contra *Pneumonyssoides caninum*, y 0.4 mg/kg por vía SC contra *Oslerus osleri*.

Gatos: como profiláctico y para el control de nematodos cardiacos administrar 0.024 mg/kg cada 30-45 días por VO. Contra *Aelurostrongylus abstrusus* se da una dosis única de 0.4 mg/kg por vía subcutánea.

Efectos adversos. Para contrarrestar los efectos nocivos de las ivermectinas, se menciona que los siguientes fármacos y dosis pueden ser útiles, pero los efectos benéficos no son claros.

- Carbón activado por VO
- Fisostigmina a razón de 1 mg/animal por vía IV
- Picrotoxina en dosis de 1-8 mg aplicada durante 3 h por vía IV
- Glucopirrolato en dosis de 0.01 mg/kg/por vía IV

Los perros se recuperan en un periodo de siete a 10 días, pero cuando están gravemente afectados no se recuperan del todo durante varias semanas, y requieren cuidados intensivos que pueden incluir líquidos, alimentación por sonda, canalización urinaria, enemas y respiración asistida, con seguimiento de funciones cardiacas.

Cuando se apliquen ivermectinas inyectables y en solución oral, la persona que se encargue del manejo de estos fármacos debe evitar el contacto con los ojos y no debe comer ni fumar mientras esté en contacto con ellas, ya que son tóxicas, y deberá lavarse las manos después de la aplicación. No se debe administrar la premezcla sin diluir, y se recomienda un paso de mezclado intermedio antes de añadirla al alimento, para así lograr una distribución uniforme. Las ivermectinas pueden alterar el ecosistema, por lo que se recomienda la incineración de sus envases.

Tiempo de retiro. Se recomienda que cuando se usen los bolos de liberación prolongada en bovinos de carne se observe un tiempo de retiro de 180-184 días. Para las formas inyectables los tiempos de retiro son, en bovinos: 35-49 días; en cerdos: 18-28 días; en ovinos: 35 días, y en caprinos: 56 días. Por VO, el tiempo de retiro en ovinos es de 11-14 días. Se ha recomendado que la presentación inyectable no se utilice en vacas que estén criando o cercanas al parto, dada la sensibilidad de los neonatos a la ivermectina.

Abamectina. También se le denomina avermectina B_1. Se encuentra en forma de cristales blanco-amarillentos y es inodora. Es soluble en agua, acetona e isopropanol. Es un producto natural que se obtiene también de la fermentación de *Streptomyces avermitilis*, del cual se forman dos homólogos, la avermectina B_1 y la B_2, que se diferencian por un grupo metilo. El compuesto es similar a la ivermectina, de la que solamente difiere por la presencia de una doble ligadura en los carbonos 22 y 23. Su nombre químico es 5-O-dimetilavermectina A_{1a} y 5-O-dimetil-25-des(1-metilpropil)-25-(1-metiletil)avermectina A_{1a} (4:1); avermectina B_1 a/b. Su fórmula molecular es $C_{48}H_{72}O_{14}$; $C_{47}H_{70}O_{14}$.

Técnicamente la ivermectina y la abamectina son muy similares, a pesar de ser dos productos diferentes desde el punto de vista químico. Sin embargo, también se pueden diferenciar con base en las distintas formulaciones y grados de pureza que ofrezcan los fabricantes. Una buena opción es buscar mayor efecto residual, y la abamectina parece ser la que ofrece uno mayor. Esta cualidad puede no ser útil si se considera la especie y el tipo de explotación en donde se requiera, por lo que el MVZ decidirá en qué forma utilizarla. Se emplea para controlar plagas de insectos y ácaros en diversos productos agrícolas frutales, vegetales y de ornato; además se utiliza a nivel casero para el control de las hormigas arrieras.

Farmacocinética. Los procesos de absorción están relacionados con la vía de administración del fármaco. Su distribución es muy amplia; se acumula principalmente en hígado y tejido adiposo, pero llega con facilidad a la piel. Los procesos de metabolismo se sujetan a la hidroxilación del producto, y la excreción se realiza principalmente por las heces, la orina y una mínima proporción en leche. Los valores farmacocinéticos de la abamectina en caballos son los siguientes: $Cp_{máx}$ = 35 ng/ml; $T_{máx}$ = 1.5 días; $T_{½abs}$ = 0.27 día; $T_{½β}$ = 5.60 días; MRT (tiempo medio de retención) = 3.85 días; AUC (área bajo la curva) = 131 ng/día/mililitro. Es importante señalar que si se acelera el tránsito intestinal, ésta y otras avermectinas serán menos biodisponibles.

Indicaciones y dosis. En todos los casos se administra una sola dosis y se pueden utilizar, según la presentación, las vías oral, tópica y SC; en esta última se informa ligera inflamación a los 10 días.

Bovinos: la abamectina se ha utilizado con bastante éxito en el control de las parasitosis por nematodos GI del ganado, en particular contra *Trichostrongylus axei, Haemonchus placei, Ostertagia ostertagi* y *Cooperia sp.*, en dosis de 200 µg/kg por vía SC. Este efecto dura dos meses.

Caballos: se usa cada dos meses y logra un buen control de pequeños y grandes estróngilos, así como de *Gasterophilus sp.* En caballos se prefiere la VO para administrar todas las avermectinas.

Ovinos: para el tratamiento contra nematodos GI se usa una dosis de 200 µg/kilogramo.

Además de su efecto antiparasitario, la abamectina también es capaz de producir otros efectos, como el citoprotector en células inmunitarias de mamíferos.

Efectos adversos. No se recomienda administrarla en bovinos menores de cuatro meses de edad. La aplicación parenteral ha causado lesiones sépticas por *Clostridium sp.* y miositis, incluso fatales.

Toxicidad aguda: la abamectina es altamente tóxica para los insectos y podría ser igualmente dañina para los mamíferos. Las formulaciones concentradas en emulsión pueden causar irritación ocular moderada e irritación cutánea ligera. Los signos de envenenamiento en animales de laboratorio incluyen dilatación de la pupila, vómito, convulsiones o temblores y coma. La abamectina actúa en los insectos interfiriendo en el funcionamiento del sistema nervioso central. En dosis muy altas, puede afectar a los mamíferos ocasionando signos de depresión del sistema nervioso, como incoordinación, temblores, letargo, excitación y midriasis. En dosis muy altas se han observado muertes por falla respiratoria. La abamectina no se absorbe fácilmente a través de la piel. Estudios en monos indican que menos de 1% de la abamectina aplicada en la piel se absorbe para llegar al torrente sanguíneo. La abamectina no causa reacciones alérgicas cutáneas. La DL_{50} oral para la abamectina en ratas es de 10 mg/kg y en ratones va desde 14 hasta más de 80 mg/kg. La DL_{50} del producto Avid EC en ratas es de 650 mg/kg. La DL_{50} transdérmica de la abamectina técnica en ratas y conejos es mayor de 330 mg/kg.

Toxicidad crónica: en un estudio de un año de duración en perros tratados con abamectina por vía oral, los que recibieron dosis diarias de 0.5 y 1 mg/kg presentaron midriasis, caquexia, letargo, tremores y recumbencia. En un estudio de dos años en ratas se obtuvieron resultados similares con 0.75, 1.5 y 2 mg/kg por vía oral; en todas las dosis, las ratas obtuvieron ganancias de peso significativamente mayores que los controles; algunos sujetos del grupo de más alta dosis exhibieron temblores. En ratones que recibieron 8 mg/kg/día por vía oral durante 94 semanas, los machos desarrollaron dermatitis y alteraciones hematopoyéticas, mientras que las hembras sufrieron temblores y pérdida de peso.

Efectos reproductivos: en las ratas dosificadas con 0.40 mg/kg/día de abamectina se incrementó el número de mortinatos, disminuyó la viabilidad de los neonatos así como su peso corporal y disminuyó la lactancia. Estos datos sugieren que la abamectina tiene potencial de efectos adversos sobre la reproducción en ciertas dosis.

Efectos teratógenos: la abamectina produjo paladar hendido en la progenie de ratones y conejos tratados, pero solamente en dosis que también fueron tóxicas para las madres. No hubo defectos al nacimiento en la progenie de ratas dosificadas con hasta 1 mg/kg/día. Al parecer, la abamectina no tiene efectos teratógenos, excepto en dosis tóxicas para la madre.

Efectos mutágenos: al parecer, la abamectina no es mutágena. Las pruebas de mutagenicidad en ratas y ratones vivos resultaron negativas. La abamectina resultó negativa para mutagenicidad en la prueba de Ames.

Efectos carcinógenos: la abamectina no es carcinógena en ratas o ratones; se han administrado oralmente dosis de hasta 2 mg/kg/día por 24 meses en ratas y hasta 8 mg/kg/día por 22 meses en ratones. Estos datos representan las dosis máximas toleradas.

Toxicidad en órganos: los estudios en animales indican que la abamectina puede afectar el sistema nervioso.

Destino farmacológico en humanos y animales: los ensayos en animales de laboratorio muestran que la abamectina B_{1a} no se absorbe por vía oral en mamíferos y se elimina por completo en las heces al cabo de dos días. Las ratas con una sola dosis oral de abamectina B_{1a} excretaron de 69 a 82% de las dosis en forma inalterada por las heces. La vida media promedio de la abamectina B_{1a} en tejidos de rata es de 1.2 días. Las cabras lactantes a las que se administró avermectina por 10 días excretaron 89% de la dosis en las heces y menos de 1% en la orina.

Efectos ecológicos. **En aves:** la abamectina es prácticamente atóxica para las aves. La DL_{50} en codornices es >2 000 mg/kilogramo.

En organismos acuáticos: la abamectina es altamente tóxica para los peces y extremadamente tóxica para invertebrados acuáticos. Su DL_{50} (96 h) es de 0.003 mg/L en truchas arcoiris, de 0.0096 en otros peces, de 0.015 mg/L en bagres y 0.042 mg/L en carpas. En *Daphnia magna*, un pequeño crustáceo de agua dulce, ese valor es de 0.003 mg/L. Es de 0.0016 mg/L en camarones rosados y de 153 mg/L en cangrejo azul. Aunque la abamectina es altamente tóxica para los organismos acuáticos, las concentraciones encontradas en aguas superficiales adyacentes a áreas tratadas suelen ser bajas. Los valores en tejidos de peces resultaron de 52 a 69 veces la concentración

del ambiente acuoso, lo que indica que la abamectina no se acumula ni persiste en esos animales.

Efectos en otros organismos: la abamectina es altamente tóxica para las abejas; su CL_{50} (24 horas) es de 0.002 μg/abeja y la DL_{50} por vía oral de 0.009 μg/abeja.

Destino farmacológico en el ambiente. **Descomposición en suelo y agua freática:** la abamectina se degrada rápidamente en la superficie del suelo, donde sufre fotodegradación, y se han informado vidas medias desde 8 h hasta un día. Cuando se aplica en la superficie del suelo y no se protege del sol, la vida media en el suelo es de aproximadamente una semana. Bajo la oscuridad y en condiciones aeróbicas, ese valor es de dos semanas a dos meses. Se piensa que la pérdida de abamectina en el suelo se debe a degradación microbiana, ya que la velocidad de degradación disminuye significativamente en condiciones anaeróbicas. Debido a que la abamectina es casi insoluble en agua y a que tiene una gran tendencia a unirse a partículas del suelo, se considera inmóvil en el suelo e incapaz de sufrir lixiviación para contaminar el agua freática, lo que ha sido aplicado también a los productos de la degradación de la abamectina.

Descomposición en el agua: la abamectina se degrada rápidamente en el agua. Luego de una distribución inicial, su vida media en agua superficial estancada es de cuatro días, y en sedimento estancado, de dos a cuatro semanas. La abamectina sufre una rápida fotodegradación y tiene vida media en el agua de 12 h. Cuando se le colocó a valores de pH comunes para aguas superficiales y freáticas (5, 7 y 9), la abamectina no sufrió hidrólisis.

Descomposición en la vegetación: las plantas no absorben la abamectina a partir del suelo. El fármaco se degrada rápidamente cuando está presente en forma de una capa delgada, como cuando se aplica en la superficie de las hojas; en un laboratorio bajo estas condiciones y en presencia de luz, su vida media fue de 4 a 6 horas.

Tiempo de retiro. Para bovinos el tiempo de retiro es de 30-45 días, dependiendo de la presentación farmacéutica que se haya aplicado; para ovinos es de 14-21 días.

Avermectinas biosintéticas. Doramectina. La doramectina se obtiene a partir de *Streptomyces avermitilis* y su nombre químico es 25-ciclohexil-5-O-demetil-25-(1-metilpropil)-avermectina A1a (fig. 23-22); tiene peso molecular de 899 Da y su fórmula condensada es $C_{50}H_{74}O_{14}$. Se inactiva fuera del envase y al contacto con el suelo. Tiene diferencias estructurales con las ivermectinas que le confieren disponibilidad plasmática por un periodo más prolongado. Es eficaz contra varios nematodos y ectoparásitos. Sin embargo, al igual que las ivermectinas, no es eficaz contra cestodos (tenias) y trematodos (fasciolas ni coccidios). Es una avermectina de estructura y espectro similar a la ivermectina.

Farmacodinámica. Provoca parálisis en diferentes niveles y la muerte de los parásitos. En los nematodos incrementa la permeabilidad al cloro de las membranas del sistema nervioso e inhibe la actividad eléctrica de sus

Fig. 23-22. Estructura química de la doramectina.

células nerviosas; en los artrópodos además altera las células neuromusculares. En los mamíferos, los receptores neuronales a los que se une la doramectina están localizados en el SNC, en donde sólo se acumula en pequeñas cantidades y no afecta su función.

Farmacocinética. En bovinos, cuando se administra por vía SC tiene buenas biodisponibilidad y eficacia. Se concentra más que otras ivermectinas en la luz intestinal. La concentración decreciente en los tejidos a los siete días es sitio de inyección, grasa, hígado, riñón y músculo; entre 14 y 28 días más tarde es sitio de inyección, hígado, grasa, riñón y músculo; y entre 35 y 42 días después de la aplicación es hígado, grasa, sitio de inyección, riñón y músculo.

Tiene Vd elevado (2.92 ± 0.15 L/kg). Por vía SC tiene vida media de absorción inicial de 56.4 ± 18.2 días, intermedia de 2.71 ± 0.56 días y terminal de 6.25-7.5 días. Al administrar en bovinos una dosis de 200 µg/kg (0.2 mg/kg) por vía IM, se logra una concentración de 33.1 ng/ml, y por vía SC se logran concentraciones variables que van de 27.8 a 37.5 ng/ml. Cuando se administra por vía IM se requiere un tiempo de cuatro días ($T_{máx}$) para alcanzar las concentraciones séricas máximas y de seis días cuando se administra por vía SC, con rango de tres a 15 días. La mayor parte del fármaco administrado por vía IM o SC no se metaboliza, y a los tres a 21 días después de la administración se encuentra doramectina sin cambios en un 58-70% como residuos en tejidos, con 91% en grasa. Después de 14 días de administrarla por vía SC se encuentra 87% en heces y sólo 1% en orina. Con la administración SC la depuración es de 0.22 ± 0.11 ml/min/kilogramo.

Indicaciones y dosis. Es eficaz hasta por 28 días contra reinfecciones por *Cooperia punctata* y contra la infección por *Dictyocaulus vivaparus*; contra *Ostertagia ostertagi* es eficaz durante 21 días. Algunos autores mencionan que con las dosis recomendadas, su efecto residual dura hasta 30 días.

Para lograr una mejor calidad en la canal se recomienda utilizar la vía SC, con lo que se evitan alteraciones en el sitio de aplicación. Para la inyección por vía SC se sugiere utilizar agujas calibre 16-18, y para la inyección IM (en la musculatura cervical), agujas de 1.5 pulgadas.

La destrucción de larvas que se hallen en la región esofágica puede causar reacciones hospedador-parásito que ocasionen timpanismo o parálisis esofágica con disfagia.

Se ha demostrado que tanto la doramectina como la ivermectina tienen eficacia superior a 97% en la eliminación de nematodos internos. Para *Nematodirus sp.*, la doramectina tiene eficacia de 92% en la remoción de adultos y de 99% en la eliminación del cuarto estado larvario, mientras que la ivermectina tiene eficacia de 29% en la remoción de adultos y de 87% para ese estado larvario.

Bovinos: es útil como profiláctico hasta por 21 días y para evitar reinfestaciones en el tubo GI por *Cooperia sp.* y *Ostertagia ostertagi*, así como para el tratamiento contra *Cooperia onchophora, C. punctata, C. surnabada, Haemonchus placei, Oesophagostomum radiatum, Ostertagia lyrata, O. ostertagi, Trichostrongylus axei* y *T. colubriformis* en su estado adulto y en su cuarto estado larvario; ataca además al estado adulto de *Bunostomum phlebotomum, Cooperia pectinata* y *Trichuris sp.* utilizando un esquema de 200 µg/24 h/3 días por vía SC. La doramectina inyectable también se recomienda para el tratamiento de infestaciones por *Trichostrongylus longispicularis, Nematodirus spathiger* y *Strongyloides papillosus* en estado adulto. En el caso de infestaciones por *Dictyocaulus vivaparus* en su cuarto estado larvario y como profiláctico, mantiene su efecto hasta por 28 días, con lo que se evita la reinfestación. Los animales tratados muestran buenas ganancias de peso. Con la aplicación cutánea o percutánea (*pour-on*) de doramectina al 5% en dosis de 1 ml de la solución/10 kg de peso vivo del animal (lo que representa una dosis de 500/kg de peso vivo en una sola aplicación) se logran reducciones en el recuento de la carga parasitaria muy similares a las obtenidas cuando el producto se administra por vía SC. Esta presentación tiene la ventaja de que facilita el manejo del hato. El vehículo generalmente es sulfónido de dimetilo y permite la absorción del principio activo. Sin embargo, ésta es variable, lo que a menudo resulta en efectos poco homogéneos en el hato. Se recomienda manejar con guantes los productos en la presentación "*pour-on*" y aplicarlo a los animales en áreas con poco pelo.

Cerdos: en general se administra una sola dosis de 300 µg/kg (0.3 mg/kg) vía SC para el tratamiento contra nematodos; para el tratamiento contra ectoparásitos se administra la misma dosis y se repite en 10-14 días. Se utiliza en infestaciones GI por *Ascaris suum* y *Oesophagostomum dentatum* en su cuarto estado larvario y para infestaciones por *O. quadrispinulatum, Hyostrongylus rubidus* y *Strongyloides ransomi* en su estado adulto. También es útil en infecciones renales por *Stephanuris dentatus* y en infecciones pulmonares por *Metastrongylus* en su cuarto estado larvario. Para aplicación IM en lechones se sugiere utilizar una jeringa insulínica; para cerdos jóvenes, agujas calibre 18, y para adultos, calibre 16.

Equinos: se ha aplicado en forma experimental a razón de 0.2 mg/kg por vía SC, con eficacia de 100% contra *Cyastomas sp.* y *Strongylus sp.*

Efectos adversos y precauciones. Se debe evitar que el compuesto y los desechos entren en contacto con organismos acuáticos, y se recomienda incinerar los envases y desechar de manera sanitaria a los animales recientemente tratados que al morir no hayan cumplido el periodo de retiro.

Bovinos: la doramectina se tolera razonablemente. Una dosis por vía SC >0.6 mg/kg aplicada entre los días 12-55 de gestación no provoca efectos adversos en desarrollo embrionario, mantenimiento de la gestación, parto o supervivencia del producto. La misma dosis administrada en cada etapa del ciclo estral y en las primeras etapas de la gestación no tiene efecto sobre estro, concepción o implantación embrionaria. En toros, una dosis de 0.6 mg/kg no tiene efectos adversos en la calidad del semen. En becerros recién nacidos y en sus madres no se observa toxicosis con una dosis de 0.6 mg/kg. Cuando se encuentre *Hypoderma larvae* en la región esofágica se deberá usar primero otro antiparasitario, ya que la destrucción del parásito en estas áreas puede provocar timpanismo o parálisis ruminal, esofágica o ambas.

Perros: los estudios mencionan que al igual que en el caso de las ivermectinas, los Collies y pastores de Shetland son más sensibles que otras razas a los efectos tóxicos. Una dosis por VO de >0.3 mg/kg, administrada durante 92 días consecutivos, solamente induce midriasis transitoria.

Tiempo de retiro. Para ganado bovino de engorda por vía SC es de 35 días, y para cerdos, de 24 días. No está permitido su uso en vacas lactantes o que estén próximas a parir.

Selamectina. Es un derivado de la avermectina modificado químicamente; se obtiene a partir de la fermentación de una nueva cepa de *Streptomyces avermitilis.* Su nombre químico es (5Z,25S)-25-ciclohexil-4'-*O*-des-(2,6-didesoxi-3-O-metil-α-*bino*-hexopiranosil)-5-desmetoxi-25-des-(1-metilpropil)-22,23-dihidro-5-hidroximinoavermectina A_{1a}.

Farmacodinámica. Induce parálisis muscular en el parásito al alterar el flujo de iones cloro a través de la membrana.

Farmacocinética. La selamectina se absorbe rápidamente después de su administración por VO, y por esta vía alcanza su $Cp_{máx}$ despues de 8 h; ese tiempo es de tres días después de la aplicación tópica. En el perro, una dosis única de 24 mg/kg por vía tópica tiene una vida media de 11 días. La selamectina por vía tópica (*pour-on*) en perros y gatos mantiene valores clínicos eficaces durante alrededor de 30 días. Después de la aplicación tópica se absorbe en el torrente sanguíneo, y una porción se excreta a través del intestino. Una cantidad importante del fármaco circulante se deposita en las glándulas sebáceas, que actúan como reservorios y desde donde se libera continuamente, para actuar contra varias infecciones parasitarias.

Indicaciones y dosis. Se encuentra disponible en forma de ampolletas en formulaciones no acuosas (cuya eficacia persiste a pesar del baño y la mojadura del pelo) para aplicación tópica única sobre la piel de nuca, cuello u hombros, principalmente en perros y gatos. Es eficaz en el tratamiento contra nematodos (dirofilarias y ancilostomas).

Perros: en el perro, una dosis de 6 mg/kg de selamectina tiene eficacia comprobada contra *Dirofilaria immitis* de 100% durante 60 días; al reducir la dosis a la mitad protege durante 45 días. Es muy recomendable para el tratamiento contra *Toxocara canis,* a pesar de que no está etiquetada para tal uso. Es una alternativa para el tratamiento de los padecimientos mencionados en los perros de raza Collie, que son sensibles a las avermectinas.

Gatos: en el gato, una dosis de 6-12 mg/kg tiene eficacia de 85-99% contra *Ancylostoma tubaeforme* y de 100% contra *Toxocara cati.*

Efectos adversos. No se han observado signos de toxicosis en gatitos tratados con dosis hasta de 367 mg/kg o en cachorros con dosis hasta de 114 mg/kg, aun después de administrar un total de siete tratamientos con 28 días de intervalo. También se ha demostrado que se puede utilizar en perros y gatos de cría sin que afecte sus parámetros reproductivos, así como en hembras gestantes y durante la lactación.

Eprinomectina. Es un miembro nuevo del grupo de las avermectinas biosintéticas. También se le conoce como MK-397. Su nombre químico es (4"R)-4"-epi-(acetilamino)-4"-desoxiavermectina B_1 (fig. 23-23); es un sólido cristalino.

Farmacodinámica. La eprinomectina se une selectivamente en los canales iónicos para el cloro que se encuentran en las células nerviosas y musculares de los invertebrados. Esto genera un aumento de la permeabilidad hacia los iones cloro, lo que a su vez causa parálisis y muerte del parásito. Al igual que la ivermectina, la eprinomectina favorece la liberación de ácido gamma-aminobutírico (GABA) de las neuronas presinápticas; el GABA actúa como un neurotransmisor inhibitorio y bloquea la estimulación postsináptica de la neurona adyacente en los nematodos y en las fibras musculares de los artrópodos. Generalmente no provoca toxicosis en mamíferos.

Indicaciones y dosis. **Rumiantes:** está indicada para el tratamiento 99% eficaz contra *Haemonchus placei, Ostertagia ostertagi, Trichostrongylus axei, Trichuris sp., T. colubriformis, Cooperia oncophora, C. punctata, C. surnabada, Nematodirus helvetianus, Oesophagostomum radiatum, Bunostomum phlebotomum* y *Dictyocaulus vivaparus.* Se usa todavía en ganado productor de leche, pues su presencia en ésta no excede el nivel máximo admisible de 5 ng/ml. Existe un preparado comercial de aplicación percutánea (*pour-on*), y la dosis indicada es 0.5 mg/kg. Contra *Haematobia irritans, Musca domestica* y otras moscas tiene efectos larvicidas similares a los de ivermectina y doramectina, por lo que también se usa para el control de moscas, cuyas larvas se eliminan en 99% después de 14 días de haberla administrado.

Fig. 23-23. Estructura química de la eprinomectina.

La DL_{50} en ratones es de 24 mg/kg por vía oral.

Efectos adversos. No debe administrarse por VO o IV. Los bovinos toleran por vía percutánea dosis hasta tres veces mayores de la indicada.

Tiempo de retiro. Al administrar la cantidad por la vía recomendada no se requiere tiempo de retiro para carne o leche, pero en Nueva Zelanda se recomiendan hasta 14 días de retiro con las mismas indicaciones de aplicación.

Milbemicinas

Milbemicina. La milbemicina B es el producto de la fermentación de *Streptomyces hygroscopicus* subespecie *aureolacrimosus.* Fue descubierta en el decenio de 1970 y tiene efectos antihelmíntico, acaricida y antimicrobiano. Es un polvo inodoro de color amarillo pálido con el nombre químico (6R,25R)-5-O-desmetil-28-desoxi-6,28-epoxi-25-metilmilbemicina. El pH de la solución acuosa es de 6.3.

Farmacocinética. Comparte la misma farmacocinética de las avermectinas y su absorción es muy similar.

Indicaciones y dosis. **Perros:** tiene actividad contra nematodos y ectoparásitos y se administra en una sola dosis de 0.2 mg/kg por VO. En muchos países, como Australia, Canadá y Nueva Zelanda, se utiliza para la prevención de la dirofilariasis canina y para el control de nematodos internos como *Toxocara canis, Trichuris vulpis* y *Ancylostoma sp.*; se recomienda una sola dosis de 0.5 mg/kg por VO, con lo que se informa una eficacia de 90%. En el perro se ha administrado por VO en dosis de 0.25 mg/kg para el control y la prevención de la microfilaria, y como profiláctico es eficaz contra la forma adulta y los estados larvarios con la misma dosis, pero cada dos meses. Es una alternativa en perros sensibles a las avermectinas en una sola dosis de 0.25 a 0.50 mg/kg por vía subcutánea.

Gatos: en gatos es útil una sola dosis de 0.2 mg/kg VO o SC, con un intervalo de 30 días para prevenir la infestación por *T. cati* y *A. tubaeforme.* Aún no se han informado casos de resistencia.

La administración en otras especies está sujeta a la obtención de mayor experiencia clínica.

Efectos adversos. La DL_{50} en ratones es de 1-1.5 mg/kg por VO. El fármaco parece presentar menos toxicidad en perros que en otras especies. La toxicidad, cuando se presenta, se manifiesta por hipermotilidad intestinal, pérdida del apetito y disminución de la frecuencia respiratoria, signos que por lo general son leves y pasajeros, pero no es así en perros que son portadores de dirofilarias, ya que en ellos puede ocasionar hipersensibilidad. Cuando se sospecha esto último se sugiere un tratamiento con un antihistamínico, antes de la administración de milbemicina.

En perros de raza Collie, la aplicación de la milbemicina en dosis 2.5 mg/kg ocasiona signos neurológicos, arritmias, salivación, midriasis y letargo; sin embargo, los signos son temporales y desaparecen uno a tres días después de terminado el tratamiento. En algunos estudios

se informa que la milbemicina puede ocasionar hemoglobinuria dirofilarial (síndrome de Caval) después de su administración por VO, pero desaparece entre uno y cinco días después de terminado el tratamiento.

Moxidectina. Su nombre químico es [6R,23E,25S (E)]-5-O-desmetil-28-dioxi-25-(1,3-dimetil-1-butenil)-6, 28-epoxi-23-(metoximino) milbemicina B (fig. 23-24); tiene peso molecular de 639.8 Da y su fórmula condensada es $C_{37} H_{53} NO_8$. Este producto se sintetizó en 1990 en Japón. Es un derivado semisintético de la nemadectina, que es un anillo lactona macrocíclico producido por la fermentación de *Streptomyces cyanogriseus*; es muy activo contra nematodos y artrópodos en dosis muy bajas.

Su estructura química se relaciona con la de milbemicina y avermectinas, con las que comparte además de la similitud de su molécula el tipo de absorción y la farmacocinética.

Farmacodinámica. Al igual que los fármacos de este grupo, es un agonista del ácido gamma aminobutírico (GABA), pero aún falta mucho por aclarar respecto a su farmacodinámica, debido a que este fármaco actúa contra algunos parásitos resistentes a otras ivermectinas, lo que sugiere un mecanismo de acción diferente.

Farmacocinética. El fármaco se absorbe por todas las vías debido a que es muy liposoluble; se distribuye ampliamente en los tejidos, pero por su ciclo biliar se acumula sobre todo en luz intestinal, grasa y piel, lo que permite su uso como acaricida con excelentes resultados. La vida media en bovinos es de nueve a 11 días en promedio, con un efecto residual de tres meses, lo cual permite programar con mayor intervalo el calendario de desparasitación.

Fig. 23-24. Estructura química de la moxidectina.

Indicaciones y dosis. Se encuentran en el mercado formulaciones para su aplicación por las vías SC, oral y tópica.

Bovinos y ovinos: también tiene eficacia cercana al 100% contra *Dirofilaria immitis* cuando se administra a razón de 300 µg/kg una sola vez y se repite conforme a la carga parasitaria. No se observan efectos adversos.

Perros: la moxidectina se ha utilizado también de manera preventiva contra *Ancylostoma caninum* en la infección neonatal de cachorros, aplicando a la madre 1 mg/kg por VO en el día 55 de la preñez (5-8 días antes del parto); no se informan efectos adversos y las crías nacen saludables. Al igual que la moxidectina, se recomienda a razón de 200 µg/kg vía SC una sola vez contra *Toxocara canis*.

Cerdos: se ha utilizado por la vía trasdérmica al 0.5% para el tratamiento contra nematodos, en particular contra *Parascaris suum, Trichuris suis, Metastrongylus sp., Oesophagostomum dentatum* y *O. quadrispinulatum*. Con una dosis de 0.75 mg/kg, la eficacia es de 98.3% para *Parascaris suum*, 100% para *Metastrongylus sp.*, 100% para *O. quadrispinulatum* y 93.5% para *T. suis*.

Equinos: se recomienda contra la mayoría de los parásitos internos en dosis de 0.4 mg/kg por VO. En esta especie es 100% eficaz contra *Strongylus vulgaris* y *S. dentatus, Parascaris equorum* y *P. westeri*, así como contra estróngilos pequeños. No se observan efectos colaterales y tiene un efecto residual mayor que el de la ivermectina. Se recomienda redosificar cada dos meses en áreas muy problemáticas, o bien hacer un seguimiento de la carga parasitaria.

Efectos adversos. En perros se pueden presentar hipoglucemia y aumento en los valores de arginasa y oxalotransaminasa glutámica, aunque sólo de manera temporal. En ovinos no se han observado reacciones negativas aun con dosis cuatro a cinco veces mayores que las recomendadas. En bovinos no se han observado reacciones negativas incluso con dosis 10 veces mayores.

Tiempo de retiro. Cuando la moxidectina se administra por vía SC, es posible detectar el fármaco y siete de sus metabolitos en diferentes tejidos, heces y bilis. Dos días después de su administración, se puede recuperar 36-91% de la dosis en el sitio de inyección y en grasa, y hasta 26% en las heces. Si se maneja un tiempo de retiro de 30 días se pueden encontrar residuos hasta de 2 ppb en algunos tejidos. Al administrar la moxidectina en corderos por VO, con siete días de retiro las concentraciones son: en hígado, 35 ppb; en músculo, 17.5 ppb; en grasa, 259 ppb, y en riñones, 35 ppb. A los 28 días, la concentración cambia de la siguiente manera: hígado, 3 ppb; músculo, 10 ppb; grasa, 70 ppb, y riñones, 5.6 ppb.

En Estados Unidos no está autorizado su uso en ganado lechero; según la FDA, con una dosis de 0.5-

1 mg/kg directamente en pelo y piel no se requieren tiempos de retiro, ya que el nivel de tolerancia aceptado en hígado y músculo es de 200 ppb, cantidad que con estas dosis y vía no se alcanza a acumular. De ahí que cuando se dosifican corderos por VO, la recomendación es observar un tiempo de retiro de ocho días, para no rebasar las concentraciones que se puedan presentar en grasa.

Nitroscanato

Su nombre químico es 1-isotiocianato-4-(4-nitrofenoxi) benceno; ácido isotiociánico *p*-(*p*-nitrofenoxi)feniléster (fig. 23-25). Su fórmula condensada es $C_{13}H_8N_2O_3S$, y tiene peso molecular de 272.3 Da; es insoluble en agua pero soluble en solventes orgánicos. Es un polvo cristalino ligeramente amarillo. Sólo se usa en perros, lobos y zorros.

Farmacodinámica. Se fija a los grupos tiol en las enzimas, inhibe la síntesis de ATP e incrementa los valores de monofosfato de adenosina (AMP), lo que altera la producción de energía, modifica el tegumento y los canales iónicos, facilitando la destrucción y muerte del parásito. No tiene efecto sobre los parásitos enquistados.

Farmacocinética. Sólo se puede administrar por VO, por lo que se ha formulado en forma micronizada para alcanzar mayor absorción desde esta vía. Los máximos valores se alcanzan en un promedio de 12 h, pero puede variar hasta las 24 h, dependiendo del contenido gástrico; al haberse alimentado el animal, los efectos colaterales se incrementan por aumentar su absorción. Este efecto se ha comparado clínicamente, y se demostró que los animales con poco contenido gástrico no presentan efectos adversos. Se ha detectado un metabolito 4-(4'-aminofenoxi)acetanilida, y es posible que existan otros aún no detectados. Cuando no se absorbe desde la vía GI, la excreción se realiza a través de las heces y el resto por la orina.

Indicaciones y dosis. PERROS: es útil contra *Toxocara canis* y *Ancylostoma sp.* en una dosis única de 25-50 mg/kg; es bien tolerado por cachorros y hembras gestantes. Considerando que puede producir vómito, se recomienda administrarlo con una pequeña ración de comida tras 12-24 h de ayuno.

S=C=N ... O ... NO_2

Fig. 23-25. Estructura química del nitroscanato.

Efectos adversos. Es irritante, y se recomienda que el animal no mastique las tabletas. Se menciona que incluso aplicando hasta cuatro veces la dosis terapéutica no se presenta toxicosis, pero en ciertos casos puede observarse desde intolerancia gástrica hasta vómito, aunque no es necesario volver a tratar a los animales.

Destomicina

Su nombre químico es 5-O-(2',3'-O-(3",4",5"-trihidroxi-6"-(1'''-amino-2'''-hidroxi-etil-)-tetrahidropiran-2"-ilidenen)-b-D-talopiranozil)-1-metil-amino-3-amino-1,2,3-tridesoxil-mioinositol (fig. 23-26).

Este fármaco se descubrió en 1964 en Japón al aislar dos antibióticos del grupo de los aminoglucósidos, a los que se denominó destomicina A y destomicina B; al mezclarlos se logró obtener la destomicina para uso comercial. Se obtiene del cultivo y fermentación de *Streptomyces rinofaciens*. El producto se presenta como un polvo blanco, soluble en agua y en alcoholes.

Farmacodinámica. Se sabe que su efecto no es inmediato. Causa aumento de la oviposición en los parásitos, pero los huevos producidos son amorfos y están imposibilitados para eclosionar (infértiles); esta situación hace muy interesante al fármaco para control y limpieza de praderas. No tiene efecto contra larvas migratorias.

Farmacocinética. El fármaco no se absorbe por vía GI, ya que una porción de su molécula se encuentra ionizada. Se elimina por las heces.

Indicaciones y dosis. El fármaco tiene un amplio espectro de acción contra diferentes bacterias tanto grampositivas como gramnegativas en concentración de 25 ng/ml. También tiene efecto contra algunos hongos fitopatógenos. Básicamente se ha usado en aves y cerdos, para los cuales funciona principalmente como promotor de crecimiento, pero en la actualidad también se ha valorado en caballos por su efecto nematocida y no como promotor de crecimiento. En cerdos, caballos y pollos se logra la eliminación total de los nematodos.

NH_2 HO OH O HO OH O HO O OH H_2N O O OH O HN OH H_3C

Fig. 23-26. Estructura química de la destomicina.

Caballos: 60 y 80 ppm en el alimento/30-45 días.

Cerdos: 30 ppm en el alimento/30-45 días.

Pollos y gallinas: 20 ppm en el alimento/30 días.

Efectos adversos. Con base en su farmacocinética, se puede decir que este fármaco está libre de toxicidad, pero por su amplio espectro antibacteriano, las dosis altas podrían inducir a una superinfección, aspecto que aún no está bien establecido.

Diclorvos

Indicaciones y dosis. **Perros y gatos:** está indicado para el tratamiento contra *Toxocara canis, T. cati, Toxascaris leonina, Ancylostoma caninum, A. tubaeforme* y *Uncinaria stenocephala.* La dosis única en perros es de 26-33 mg/kg por VO, y en gatos es de 11 mg/kg por vía oral.

Caballos: se utiliza contra *Strongylus vulgaris, S. equinum* y *Parascaris equorum* en dosis de 35 mg/kg por vía oral.

Cerdos: contra *Trichuris sp., Oesophagostomum sp.* y *Ascaris sp.* en dosis de 20 mg/kg por vía oral.

Triclorfón

Indicaciones. **Equinos:** contra *Ascaris sp.*, la dosis es de 40 mg/kg por vía oral.

Cesticidas

La cestodiasis se considera una de las parasitosis más peligrosas en medicina veterinaria por su tendencia a generar zoonosis; las más graves son las ocasionadas por metacestodos, ya que tienen predilección por el SNC en el ser humano. Las parasitosis por cestodos representan en México un serio problema, ya que gran cantidad de carne de cerdo se consume sin control sanitario; por ello, la importancia de controlar estos parásitos en los animales destinados al consumo es obvia.

Todas las especies de cestodos pueden desarrollar dos fases (la larvaria o quística y la adulta) en el mismo animal, de manera individual o conjunta. Los controles que hasta ahora se utilizan son principalmente de carácter sanitario y en cierta medida educacional; este último es el más importante. De nada servirá la administración de fármacos de manera preventiva o curativa en los animales si no se logran cambiar muchos de los hábitos de higiene y manejo en la crianza de éstos.

Los cestodos constan de una cabeza (escólex) y numerosos segmentos o proglótidos. Los segmentos contienen los órganos reproductores de uno y otro sexo, además de huevecillos.

Arecolina

Este producto es de los más antiguos cesticidas. Es el alcaloide de la nuez de areca o betel *(Areca catechu)*, de la que se aislaron desde 1950 arecadina, guavacina, guvacolina, arecolidina y colina. Su nombre químico es 1,2,5,6-tetrahidro-1-metil-3-ácido piridincarboxílico metiléster (fig. 23-27). La arecolina y sus sales son polvos blancos cristalinos; la sal bromhidrato es la más estable, en especial si se encuentra en solución, y puede tener sabor amargo, mientras que el acetarsol es insípido. Es soluble en agua, éter y cloroformo. Alrededor de 45% del extracto original es alcaloide. Por ser un alcaloide peligroso, es difícil conseguirla en el mercado nacional e internacional. Su inclusión en este texto tiene fines históricos más que pragmáticos.

Farmacodinámica

La arecolina se parece químicamente a la nicotina, y ello puede explicar el efecto paralizante que ejerce sobre los gusanos planos; además estimula el peristaltismo en el huésped. El resultado es que los cestodos son expulsados paralizados, pero aún vivos.

Farmacocinética

Antes del tratamiento, el animal debe estar en ayunas durante 12-14 h, pues la presencia de alimento aumenta la absorción de la arecolina y con ello los efectos indeseables; lo que se busca es una acción local contra los parásitos adultos en el tracto digestivo infestado. El efecto ocurre después de 15-30 min, cuando se inicia la expulsión de los parásitos, que dura un poco más de 2 h. Al parecer, la arecolina y sus derivados se metabolizan en el hígado.

Indicaciones y dosis

La arecolina se usa casi exclusivamente en perros y rara vez en gatos; debe evitarse su uso en caballos. En la actua-

CH_3 N OCH_3 O

Fig. 23-27. Fórmula estructural de la arecolina.

lidad, la arecolina se conoce más por sus efectos como laxante. En todos los casos la dosis es única.

Perros: se administra en forma de cápsulas o píldoras de lenta disolución para que se absorban hasta llegar al intestino, pues si se absorben antes, su toxicidad puede aumentar hasta 100 veces. Por desgracia, en algunos casos sólo se eliminan los proglótidos de las tenias y no el escólex, por lo que se recomienda repetir el tratamiento para evitar la reinfestación. Si el paciente no evacua en un periodo de 2 h después de administrado el fármaco, se recomienda aplicar enemas, ya que de otra manera los cestodos pueden recuperarse de la parálisis y no ser expulsados.

Hidroxibromuro de arecolina: 1 mg/kg en perros, aunque puede aumentarse hasta 3-4 mg/kg con el subsecuente incremento de la toxicidad.

Arecolina-acetarsol: a base de arecolina y arsénico, no debe utilizarse en cachorros menores de tres meses. La dosis en perros adultos es de 2-4 mg/kilogramo.

Perros y gatos: está indicada contra *Taenia spp.*; la dosis por VO es de 2 mg/kilogramo.

Carboxifenilestilbonato de arecolina: 10-11 mg/kg, no más de 200 mg en total en perros grandes; en gatos puede causar gran aumento de secreción bronquial, por lo que se aconseja otra opción.

Caballos: su uso en caballos es muy peligroso; se ha indicado contra *Anaplocephala magna* en animales adultos en dosis de 15-60 mg/animal, pero es pertinente aclarar que sólo debe usarse si el beneficio es mayor que el riesgo que se corre. En caballos, se usa más como catártico.

Rumiantes: se sabe que estimula la motilidad ruminal, pero no hay datos debidamente documentados sobre su dosificación.

Efectos adversos

La DL_{50} por vía SC en el ratón es de 100 mg/kg y en el perro de 5 mg/kg. Los signos de intoxicación por cualquier vía son de tipo parasimpaticomimético, con salivación, lagrimeo, náusea, vómito, trastornos visuales, depresión, cólico, disnea y bradicardia. Aun cuando se presentan convulsiones en perros, las muertes son raras; son más comunes en los gatos. En hembras gestantes puede provocar aborto. El tratamiento de los efectos adversos es con atropina en dosis de 0.044-0.1 mg/kg, según la gravedad de los síntomas. La atropina bloquea los efectos de la arecolina en el huésped, pero no antagoniza la parálisis de los cestodos.

Interacciones

Si la arecolina o sus sales se administran junto con laxantes, se apresura la expulsión de las tenias.

Niclosamida

La niclosamida se utilizó ampliamente en los decenios de 1960 a 1980 para el tratamiento contra cestodos en perros y gatos. Actualmente ha sido reemplazada por nuevos cesticidas. Su nombre químico es 5-cloro-N-(2-cloro-4-nitrofenil)-2-hidroxibenzamida; 2',5-dicloro-4'-nitrosalicilanilida (fig. 23-28); su fórmula condensada es $C_{13}H_8C_{12}N_2O_4$. Tiene peso molecular de 327 Da. Se encuentra en forma de cristales de color amarillo y es prácticamente insoluble en agua pero soluble en etanol, cloroformo y éter.

Farmacodinámica

Inhibe la absorción de glucosa y altera los procesos del metabolismo mitocondrial. Bloquea el ciclo de Krebs y ocasiona la muerte del parásito, que entonces puede ser digerido parcial o totalmente.

Farmacocinética

Se absorbe muy poco desde el tubo gastrointestinal y se convierte en un metabolito inactivo llamado aminoniclosamida, que se elimina en las heces.

Indicaciones y dosis

Caballos: actúa por contacto sobre el parásito; para atacar *Anaplocephala perfoliata* se recomienda una dosis de 60-80 mg/kg por VO (es conveniente que los potros estén en ayuno).

Ovinos: se ha utilizado con éxito en infestaciones por *Moniezia expansa* y por *Thysanosoma sp.* en dosis de 50 a 100 mg/kilogramo.

Bovinos: se usa también contra *Moniezia expansa* y *Thysanosoma sp.* en dosis de 100-150 mg/kilogramo.

Perros: es eficaz contra *Taenia sp.*, pero poco activo frente a *Dipylidium caninum* y *Echinococcus sp.* Se administran dosis de 100-160 mg/kg, previo ayuno de 12 h; se recomienda retirar el alimento unas horas después. Para el tratamiento contra *Mesocestoides sp.* se requieren cuatro dosis de 500 mg/kg con intervalo de tres días cada una.

Fig. 23-28. Fórmula estructural de la niclosamida.

Efectos adversos

Debido a la baja absorción de la niclosamida cuando se administra por VO, se le considera poco tóxica, pero cuando se utiliza la vía parenteral puede provocar convulsiones violentas y muerte rápida. Las dosis únicas son atóxicas, pero dosis altas y repetidas son tóxicas para hígado y riñón. En rumiantes, usando hasta 30 veces la dosis terapéutica no se presenta ninguna manifestación de toxicidad. En perros, ocasionalmente se observa vómito y heces blandas. Su seguridad en animales gestantes no se ha establecido, pero por su poca absorción se predice un efecto mínimo.

Interacciones

Se encuentra en combinación con levamisol u oxibendazol para ampliar su espectro.

Bunamidina

Se desarrolló en 1960; su sal clorhidrato se usa ampliamente para el tratamiento de cestodos en perros y gatos. Su nombre químico es N,N-dibutil-4-(hexiloxi)-1-naftalencarboximidamida; N,N-dibutil-4-hexiloxi-1-naftamidina (fig. 23-29). Su fórmula condensada es $C_{25}H_{38}N_2O$ y tiene peso molecular de 382.6 Da. Es un polvo blanco inodoro, poco soluble en agua y más soluble en alcohol. También existe la sal hidroxinaftoato.

Farmacodinámica

En el parásito desorganiza la formación de la lámina basal del tegumento e impide la asimilación de la glucosa, ocasionándole la muerte, por lo que puede ser digerido o expulsado.

Farmacocinética

Al administrarse por VO se absorbe parcialmente en el intestino; su absorción y eficacia es mayor cuando se administra en ayunas. Se metaboliza en el hígado y causa la digestión de los parásitos en el intestino del huésped, que los excreta por las heces.

Indicaciones y dosis

Bovinos: es eficaz y seguro para combatir infecciones de localización biliar, como las producidas por *Stilesia hepatica* y *Thysaniezia actinioides*, en dosis de 25-50 mg/kg por vía oral.

Ovinos: contra *Equinococcus granulosus* inmaduros se utiliza una dosis de 50 mg/kg, y para parásitos adultos se recomiendan dos dosis seguidas de 100 mg/kg/día.

Perros: es muy útil en casos de infecciones por *Dipylidium caninum*, *Taenia sp.* y *Mesocestoides sp.*, en dosis de 50-150 mg/kg por VO, previo ayuno de 12 h. Su actividad es menor contra *Echinococcus sp.*

Efectos adversos

La bunamidina ha caído en desuso, debido a la aparición en el mercado de nuevos fármacos con espectro más amplio y menor toxicidad. La DL_{50} en ratones es de 540 mg/kg por VO. No se debe someter a los animales a estrés, ni obligarlos a hacer ejercicio durante el tratamiento, ya que la bunamidina hipersensibiliza el corazón a las catecolaminas. En perros con problemas cardiacos o seniles ocurren muertes, y por ello a estos pacientes se les debe atender con cuidado, utilizando electrocardiogramas previos y dosis bajas. Si el fármaco es pulverizado resulta muy irritante para la mucosa gástrica, lo que puede ocasionar vómito. Es poco frecuente la diarrea.

Diclorofeno

Su nombre químico es bis(5-cloro-2-hidroxifenil)-metano (fig. 23-30). Es un polvo de color blanco-cremoso, ligero olor fenólico y sabor salino. Es ligeramente soluble en agua y alcohol y menos en éter.

Farmacodinámica

En el parásito inhibe la absorción de la glucosa y disminuye los procesos de fosforilización oxidativa; también favorece la acumulación de ácido láctico y posterior-

HOOC, O, O, S, NH_2, O, H_3C, NH

Fig. 23-29. Fórmula estructural de la bunamidina.

OH, OH, Cl, Cl

Fig. 23-30. Fórmula estructural del diclorofeno.

mente la muerte. El escólex y los proglótidos se separan de la pared intestinal y entonces pueden ser digeridos total o parcialmente, por lo que en las heces aparecen segmentos semidigeridos.

Farmacocinética

El diclorofeno se administra por VO y no se absorbe, por lo que no se manifiesta toxicidad al usarlo.

Indicaciones y dosis

Su principal efecto es como cesticida y catártico, pero también es antimicótico.

Caballos: es medianamente eficaz contra *Anaplocephala perfoliata* y *A. magna*, y se usa por VO en dosis de 20-50 mg/kilogramo.

Ovinos: es útil contra *Trypanosoma actinoides* y *Moniezia expansa* con eficacias cercanas al 70%, a razón de 50-100 mg/kg por vía oral.

Perros: ha resultado de gran utilidad para las infestaciones por *Taenia pisciformis* y *Dipylidium caninum* en dosis de 70-200 mg/kg por VO. Se recomienda no administrarla por más de dos días seguidos, pues se corre el peligro de inducir toxicosis.

Efectos adversos

Aunque regularmente no causa muertes, sus efectos colaterales son molestos e incluyen vómito, cólico, diarrea e ictericia. En animales con deficiencia hepática o insuficiencia cardiaca congestiva puede resultar letal.

Pirantel

En la sección de nematocidas se encuentra la descripción completa de este fármaco.

Indicaciones y dosis como cesticida

Perros: con 80% de eficacia, se utiliza contra *Dipylidium caninum* y *Taenia sp.*, utilizando dosis de 5-10 mg/kg. Puede ser tóxico en dosis mayores de 2 g/kilogramo.

Gatos: la dosis es de 5-10 mg/kg, y aun con dosis de 20-50 mg/kg, no se presenta toxicosis.

Caballos: contra *Anoplocephala sp.* su eficacia es mayor de 80% y la dosis es de 2.5-15 mg/kilogramo.

Cerdos: es útil contra *Taenia sp.* en dosis de 10 mg/kg/6 días por vía oral.

Resorantel

Su nombre químico es N-(4-bromofenil)-2,6-dihidroxibenzamida; 4'-bromo-γ-resorcilanilida (fig. 23-31). Su fórmula condensada es $C_{13}H_{10}BrNO_3$ y tiene peso molecular de 308 Da. Es un polvo que puede permanecer estable a temperatura ambiente hasta por dos años. Es muy resistente a medios ácidos o alcalinos. Es muy sensible a compuestos ferrosos, con los que cambia su coloración a rojo o violeta. Es soluble en alcoholes e insoluble en agua, hidrocarburos y aceites vegetales.

Farmacodinámica

Inhibe el consumo de oxígeno y la producción de ATP, lo que ocasiona el paro metabólico del parásito y consecuentemente su muerte.

Farmacocinética

Su absorción a nivel intestinal es tan baja, que los valores séricos no se detectan 48 h después de su administración; se elimina rápidamente por las heces.

Indicaciones y dosis

Bovinos: proporciona buenos resultados en rumiantes por su seguridad y eficacia contra *Moniezia sp.*, *Paramphistomum sp.*, *Stilesia sp.* y *Thysaniezia sp.*, con dosis de 70 mg/kg. Se ha demostrado que los animales incrementan su peso después del tratamiento.

Ovinos: es muy eficaz (95-100%) contra *Moniezia sp.*, *Thysaniezia giardi* y *Avilletina sp.* con dosis de 70-90 mg/kilogramo.

Perros: se recomiendan 65-150 mg/kg por VO (no es eficaz contra *Equinococcus granulosus*).

Aves: 90 mg/kg por vía oral.

Efectos adversos

Debido a su baja absorción por VO no se informa de toxicidad, pero ocasionalmente puede provocar diarrea.

Tiempo de retiro

Al tercer día postratamiento, los residuos son menores al 0.1% de la dosis administrada.

Fig. 23-31. Fórmula estructural del resorantel.

Prazicuantel

Es un derivado de la pirazina isoquinolina y se encuentra en forma de polvo de color blanco; es higroscópico, de sabor amargo, con olor suave o sin olor, soluble en agua y más soluble en alcohol. Su nombre químico es 2-(ciclohexilcarbonil)-1,2,3,6,7,11b-hexahidro-4H-pirazino[2,1-a]isoquinolin-4-1-ona (fig. 23-32); su fórmula condensada es $C_{19}H_{24}N_2O_2$ y tiene peso molecular de 312.4 daltones.

Farmacodinámica

No se ha determinado el mecanismo de acción exacto del prazicuantel. A bajas concentraciones *in vitro*, parece alterar y estimular el movimiento de los parásitos ocasionando contracciones tetánicas en su musculatura, debidas posiblemente a un aumento en la permeabilidad de la membrana celular al calcio; su efecto es irreversible, y se menciona que además bloquea la síntesis de ATP. En el parásito también provoca vacuolizaciones focales irreversibles, con la subsecuente desintegración del tegumento (de los cestodos principalmente), por lo que los helmintos son más susceptibles a ser atacados por enzimas proteolíticas; por último, sólo se observan pequeños fragmentos de parásitos parcialmente digeridos.

Farmacocinética

El prazicuantel se absorbe rápida y completamente en el intestino después de la administración por VO. En el perro, la $Cp_{máx}$ se alcanza a los 30-120 min. Se distribuye a todo los tejidos (músculo, cerebro y vísceras) y atraviesa la barrera hematoencefálica y la pared intestinal. Se metaboliza en el hígado, lo que da por resultado productos de los cuales se afirma que no poseen actividad. Experimenta el efecto de primer paso. Se elimina principalmente por orina y su vida media de eliminación es de alrededor de tres horas.

Indicaciones y dosis

Una sola dosis resulta eficaz, pero se deben tomar medidas preventivas para evitar una posible reinfección, particularmente contra *Dipylidium caninum*, ya que los parásitos son digeridos y puede ser que no pasen completos a las heces. No se requiere alimentar antes a los animales. En grandes especies no se recomienda, por lo costoso del tratamiento. En países como Inglaterra se recomienda el tratamiento de animales con prazicuantel antes de que ingresen a su territorio. Presenta efecto escolicida, tenicida y además actúa contra cisticercos viables.

Perros y gatos: en perros se utiliza contra *Dipylidium caninum* y *Taenia pisciformis*, y en gatos contra *Dipylidium caninum* y *Taenia taeniaformis*, en ambos casos en dosis de 7 mg/kg por vías IM o SC; si se administra por VO, la dosis es de 8-10 mg/kilogramo.

Ovinos y caprinos: es útil para el tratamiento contra *Moniezia sp.*, en dosis única de 10-15 mg/kg. En ovinos es útil contra *T. ovis* y *Echinococcus granulosus* en dosis de 20 mg/kg/15 días por vía subcutánea.

Bovinos: se utiliza contra *Taenia saginata* en dosis única de 50 mg/kg o 10 mg/kg/10 días por vía oral.

Aves: se utiliza contra parásitos susceptibles en dosis de 6 mg/kg por VO en el alimento o agua de bebida, y se repite el tratamiento a los 10 o 14 días.

Caballos: tiene eficacia del 90% contra *Anaplocephala sp.*, utilizando una dosis de 1 mg/kilogramo.

Cerdos: es eficaz contra cisticercos en dosis de 50 mg/kg, pero su uso no se recomienda por el alto costo del tratamiento.

Efectos adversos

Posee un amplio margen de seguridad. Cuando se administra por VO en ratones y ratas, la DL_{50} es de 2-3 g/kg, y >3 g por vía SC. No se recomienda utilizarlo en cachorros menores de un mes de edad ni en gatitos menores de seis semanas; sin embargo, combinado con febantel se puede administrar a animales de todas las edades. El prazicuantel por VO en perros puede provocar anorexia, vómito, letargo o diarrea, pero la incidencia de estos efectos es muy baja. En gatos la incidencia es aún menor (2%), y se reporta que puede provocar salivación o diarrea. Con la administración parenteral estos efectos son más frecuentes. El prazicuantel tiene un amplio margen de seguridad; p. ej., en perros la DL_{50} por VO es mayor de 200 mg/kg. Se informa que no sensibiliza a la piel ni causa irritación; tampoco produce efectos embriotóxicos o teratógenos, al menos en animales de laboratorio, perros y gatos.

Interacciones

Se encuentra comercialmente en combinación con emboato de oxantel, emboato de pirantel, ivermectinas,

Fig. 23-32. Fórmula estructural del prazicuantel.

fenbendazol o pamoato de pirantel, con lo que aumenta su espectro y en algunos casos disminuye su toxicidad, ya que se requiere una dosis menor que cuando se administra solo.

Epsiprantel

Es un cesticida de reciente creación con el cual no se tiene aún suficiente experiencia clínica. Su fórmula química es 2-(ciclohexilcarbonil)-4-oxo-1,2,3,4,5,6,7,8,12β-octahidropirazino[2,1-a][2]benzazepina (fig. 23-33).

Farmacodinámica

No se conoce exactamente su mecanismo de acción, pero se sabe que afecta los mecanismos reguladores de calcio en el parásito, causándole tetania y alteraciones en sus funciones, deformación del tegumento y vulnerabilidad a la digestión por el huésped.

Farmacocinética

El epsiprantel se absorbe poco en el intestino después de administrarse por VO, se elimina por las heces, y sólo 0.1% se elimina sin cambios a través de la orina, lo que indica que no se han detectado metabolitos.

Indicaciones y dosis

Perros: útil en el tratamiento contra *Dipylidium caninum* con dosis única de 5.5-7.5 mg/kg por vía oral.

Gatos: útil contra *Taenia eformis* y *T. pisciformis* con dosis única de 3-4 mg/kg por vía oral.

Benzimidazoles

Las principales características farmacológicas de estos fármacos se mencionaron al inicio de este capítulo, por lo que aquí sólo se describirán sus efectos contra los cestodos.

Fig. 23-33. Fórmula estructural del epsiprantel.

Mebendazol

Farmacodinámica. En el caso de las tenias, que son parásitos segmentados sin intestino, parece ser que existen gránulos secretores que están implicados en la formación y mantenimiento de las vellosidades del tegumento externo, las cuales proporcionan enzimas hidrolíticas y proteolíticas para la digestión extracelular y la absorción de nutrimentos. Se ha sugerido que el mebendazol induce autólisis del tegumento de las tenias, por almacenamiento intracelular prolongado de enzimas líticas.

Indicaciones y dosis. Perros: el mebendazol destaca entre los benzimidazoles por su gran eficacia contra infestaciones por *Taenia sp.* Se administra por VO a razón de 22 mg/kg/5 días, y para el tratamiento de equinococosis, 25-50 mg/kg/10 días.

Cerdos: el mebendazol ha demostrado ser muy eficaz en el tratamiento contra *Cysticercus tenuicollis* en dosis de 25 mg/kg/5 días por vía oral.

Aves: Es útil contra *Raílletina sp.* e *Hymenolepsis sp.* a razón de 60 ppm administrado en el alimento durante cuatro a cinco días.

Caballos: tiene eficacia del 95% contra *Anaplocephala sp.* en dosis de 15-80 mg/kilogramo.

Efectos adversos. En estudios realizados en pacientes con hidatidosis se ha demostrado que el mebendazol alcanza su concentración máxima en 2-4 h, y es necesario administrar dosis muy altas para que tenga algún efecto sobre el quiste. Tales dosis son suficientes para producir leucopenia, elevación de las transaminasas, glomerulonefritis, fiebre, eosinofilia, infiltración pulmonar y caída de pelo entre otros efectos secundarios.

Fenbendazol

Indicaciones y dosis. Perros: se utiliza contra *Toxocara canis, T. leonina, Ancylostoma caninum, Uncinaria stenocephala* y *Taenia sp.*, en dosis de 50-55 mg/kg/3-5 días por VO. No es eficaz contra *Dipylidium caninum*.

Caballos: la dosis es de 10 mg/kilogramo.

Gatos: para el tratamiento contra *Taenia sp.*, la dosis es de 50 mg/kg/5 días por vía oral.

Bovinos: eficaz contra *Moniezia sp.* y el estado larvario de *Ostertagia ostertagi.* La dosis recomendada es de 10 mg/kg por VO. Es el único benzimidazol que se puede utilizar en ganado lechero, ya que no requiere de tiempo de retiro en leche.

Oxfendazol

Indicaciones y dosis. **Perros y gatos:** se utiliza contra *Dipylidium caninum* en dosis de 10-30 mg/kg/3 días por vía oral.

Albendazol

Indicaciones y dosis. Tiene efecto escolicida y metacestocida.

Bovinos y ovinos: eficaz contra *Moniezia sp.*, *Trypanosoma sp.* y *Paragonimus sp.* en dosis de 8 mg/kg por vía oral.

Perros: es útil contra *Taenia sp.* y *Giardia sp.* en dosis de 10-25 mg/kg/12 horas.

Luxabendazol

Indicaciones y dosis. **Ovinos:** es útil contra *Thysanosoma sp.* en dosis de 7.5-10 mg/kg por vía oral.

Probenzimidazoles

Febantel

Indicaciones y dosis. **Perros y gatos:** se acostumbra combinarlo en la misma presentación con prazicuantel, y resulta útil sobre todo para el tratamiento contra *Dipylidium caninum* y *Taenia pisciformis*. En perros y gatos mayores de seis meses de edad, se usan dosis de 20 mg/kg de febantel con 2 mg/kg de prazicuantel durante tres días por vía oral.

Cachorros y gatitos: se administran 15 mg/kg de febantel con 1.5 mg/kg de prazicuantel durante tres días por vía oral.

Nitroscanato

Su descripción completa se encuentra en el apartado de nematocidas.

Indicaciones y dosis. **Perros:** teniendo en cuenta de que puede producir vómito, se recomienda administrarlo en todos los casos por VO, con una pequeña ración de comida tras 12-24 h de ayuno. Es eficaz contra *Dipylidium caninum* en dosis de 50 mg/kg por VO, contra *Taenia sp.* y *T. hydatigena* en dosis de 16-50 mg/kg, y contra *T. pisciformis*, *E. granulosus*, y *D. caninum* en dosis de 200 mg/kilogramo.

Trematocidas

De las enfermedades causadas por trematodos en los animales domésticos, la fasciolasis (*Fasciola hepatica*) es la más común y la de mayor importancia en el mundo; existen otras, como las causadas por *Paramphistomum sp.* en bovinos y ovejas, y por trematodos pulmonares como *Paragonimus sp.* en perros y gatos y *Dicrocoelium lanceatum* en bovinos, ovinos, caprinos y equinos. Los ovinos y bovinos son los más afectados por trematodos hepáticos y pulmonares. Estos parásitos existen en casi todas las regiones tropicales y subtropicales del mundo. La forma de contaminación se inicia cuando los animales se infectan durante el pastoreo, dado que en el pasto se encuentra la metacercaria enquistada, la cual rompe su quiste, penetra la pared del intestino delgado del animal y emigra a través de la cavidad peritoneal hasta ingresar, cuatro días después de la infestación, en la cápsula hepática. Tanto las formas maduras como las inmaduras de las fasciolas dañan el hígado del huésped. Durante las siguientes semanas, la metacercaria atraviesa el hígado, se alimenta y crece rápidamente. Su presencia es evidente por el daño causado al huésped al producir hemorragias por la rotura de tejidos, que son de leves a graves y puede generar signos clínicos de fasciolasis aguda entre seis y ocho semanas después de la infestación. A menudo ocurren muertes en ese lapso. En los animales sobrevivientes, las fasciolas empiezan a invadir los principales conductos biliares, en donde alcanzan su maduración sexual unas 10-12 semanas luego de la infestación. Es en esa etapa cuando la fasciola es más sensible a los fármacos. El ciclo vital de *Fasciola hepatica* se muestra en la figura 23-34.

La gravedad de la infestación por este parásito se incrementa debido a que durante su migración hacia el hígado puede predisponer a la infección por *Clostridium novyi*, causante de hepatitis necrótica en las ovejas. También debe considerarse el efecto inhibitorio de las fasciolas sobre las enzimas citocromo P-450 y sus consecuencias. Una de las características comunes de los fármacos fasciolicidas de todos los grupos es la presencia de átomos de halógeno, aunque se desconoce si dichos átomos poseen actividad fasciolicida específica. La eficacia de los fármacos fasciolicidas se había limitado a su acción sobre las formas adultas; las inmaduras situadas en el parénquima hepático y las juveniles parecían resistentes, hasta que apareció la dianfenetidina en 1971, la cual es más eficaz contra trematodos jóvenes e inmaduros, pero por desgracia su eficacia terapéutica decrece al aumentar la edad de la fasciola.

Clasificación de los fasciolicidas

1. *Hidrocarburos halogenados:* tetracloruro de carbono, tetracloroetileno, hexacloroetano, tetraclorodifluoroetano, hexacloroparaxileno
2. *Compuestos bisfenólicos:* hexaclorofeno, bitionol, sulfóxido, bromsalanos, oxiclosanida, clioxanida
3. *Compuestos nitrofenólicos:* disofenol, niclofolán, nitroxinil
4. *Nuevas salicilanilidas:* closantel, brotianide

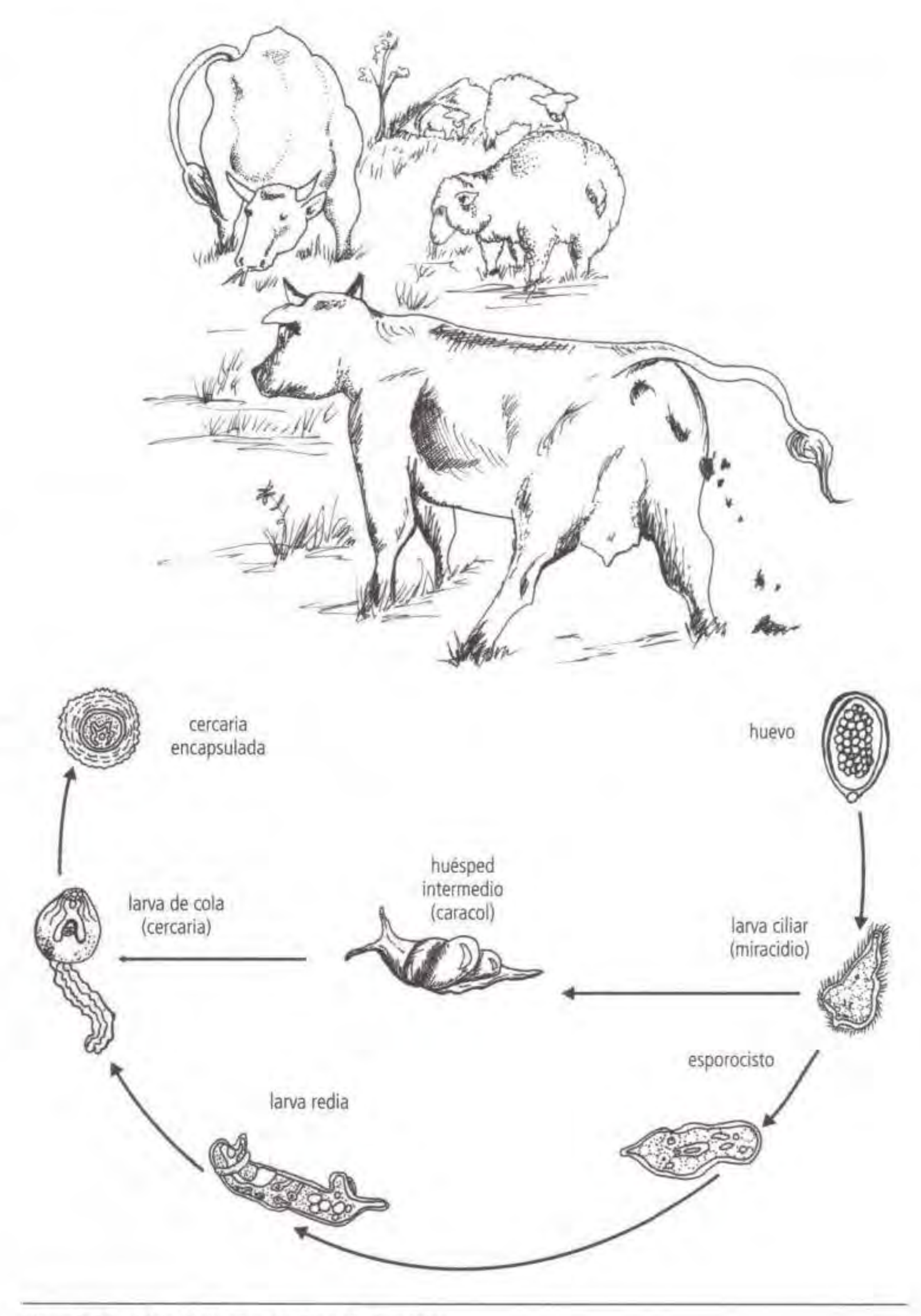


Fig. 23-34. Ciclo biológico de *Fasciola hepatica.*

5. *Sulfonamidas:* clorsulón
6. *Benzimidazoles:* albendazol, triclabendazol

Hidrocarburos halogenados

Tetracloruro de carbono (CCl_4)

También denominado cloruro de carbono o tetraclorometano, se conoce desde 1849 y se ha utilizado como anestésico, champú blanqueador y fasciolicida. Su fórmula condensada es CCl_4 y tiene peso molecular de 153.8 Da. Es un líquido volátil, incoloro, de sabor fuerte, olor parecido al del cloroformo, miscible en la mayor parte de los solventes orgánicos y relativamente insoluble en agua; no es corrosivo ni flamable, pero irrita la piel.

Farmacodinámica. Su efecto es indirecto; por medio de sus metabolitos induce la formación de metilesteroles hepáticos, capaces de bloquear la síntesis del colesterol, necesario para el desarrollo del parásito.

Farmacocinética. Se absorbe bien desde el rumen y el estómago; en los no rumiantes se absorbe desde el intestino de manera lenta pero constante, lo que permite que llegue a los tejidos una cantidad mínima que normalmente no es tóxica. Se excreta sobre todo por el aire espirado; otra parte se elimina en la orina y algunos metabolitos se excretan por la bilis.

Indicaciones y dosis. El tetracloruro de carbono es muy útil contra *Fasciola hepatica* en ganado bovino y ovino, principalmente contra formas adultas, por lo que se debe considerar el ciclo del parásito y así repetir la dosis única cada 30 días. Las siguientes dosificaciones son por vía oral:

Bovinos >1 año de edad: 4-5 ml/animal.

Bovinos <1 año: 2-3 ml/animal.

Ovejas y cabras: adultos: 1-2 ml/animal; corderos y cabritos: 0.5 ml/animal.

Por vía parenteral (IM o SC) en solución oleosa de aceite de parafina o de ricino al 25%, se aplica de la siguiente forma:

Bovinos >1 año: 30-50 ml/animal.

Bovinos <1 año: 10-25 ml/animal.

Ovejas y cabras: 8-10 ml/animal; corderos y cabritos: 3-5 ml/animal.

En solución oleosa de aceite de parafina o de ricino al 40%. Se puede administrar en cápsulas o por sonda gástrica, y se recomiendan dietas bajas en proteína y grasa 10 días antes del tratamiento.

Caballos: 15-35 ml/animal; potros: 10-15 ml/animal.

Perros y gatos: 0.1-0.3 ml/kg; cachorros: 0.275 ml/kg.

Aves adultas: 1-2 ml/total.

Además sirve como fumigante, extinguidor y solvente de aceites, resinas y grasas. La DL_{50} en ratas, ratones y perros es de 2.92 ml/kg, 12.1-14.4 ml/kg y 2.3 ml/kg, respectivamente, por vía oral.

Efectos adversos. No se debe tratar a animales con hepatopatías, seniles o débiles. La absorción de grandes cantidades del tetracloruro de carbono puede provocar desde degeneración grasa, por un bloqueo de la movilización de triglicéridos en las células hepáticas (lo que causa la acumulación progresiva de estos últimos), hasta colapso vascular y necrosis de las células hepáticas. Los ovinos son los más sensibles al fármaco, sobre todo las hembras gestantes y lactantes. Los síntomas de intoxicación aguda se presentan a las 2-5 h del tratamiento y son similares a los de una hipocalcemia; incluyen hiperestesia, espasmos tetánicos, coma y muerte. No se debe emplear el tetracloruro de carbono en cerdos y en gatos, pues son particularmente sensibles a los efectos tóxicos. El perro lo tolera un poco más.

La toxicidad disminuye agregando un vehículo que limite la absorción, como el aceite de parafina o de ricino. La ingestión de una dosis elevada y un aporte bajo de calcio predisponen al paciente a la toxicosis, y el exceso de grasas en los alimentos promueve la absorción, con un aumento consecuente de los efectos tóxicos (el consumo de pastas de semillas oleaginosas aumenta el riesgo de intoxicación, debido al esfuerzo adicional del hígado para metabolizar una dieta rica en proteínas). Un hígado con reservas de glucógeno tiene mayor resistencia a la acción degenerativa del tetracloruro de carbono. Se puede causar intoxicación al inhalarlo (suele provocar edema pulmonar y alveolitis), al ingerirlo y en caso de absorción a través de la piel. La intoxicación aguda provoca depresión del SNC, que se manifiesta por pérdida de la conciencia, vértigo, dolor de cabeza, depresión, confusión mental, incoordinación y trastornos GI (náuseas, vómito, dolor abdominal y diarrea). En casos crónicos hay daño renal y hepático.

Tratamiento de los efectos adversos. Cuando el tetracloruro de carbono se administra por VO, el tratamiento de la intoxicación en animales no rumiantes se basa en el lavado gástrico y en el uso de un catártico para evitar la absorción. De manera conjunta, se administra una solución de dextrosa >10% por vía IV, y borogluconato de calcio por vía parenteral.

Tetracloroetileno

También se le conoce como tetracloroetano o tetracloruro de etileno; su fórmula condensada es C_2Cl_4 y tiene peso molecular de 165.8 Da. Es un líquido incoloro, no flamable, soluble en agua, alcohol, éter, cloroformo y benceno. Es un hidrocarburo insaturado halogenado, volátil y de olor característico. Se descompone lentamente con la luz y en presencia de varios metales y humedad. Se debe guardar en un lugar oscuro y fresco.

Farmacodinámica. Produce parálisis y liberación de enzimas lisosómicas en los trematodos adultos.

Farmacocinética. Si se administra VO, la absorción es mínima; el alcohol y la grasa la incrementan.

Indicaciones y dosis. El tetracloroetileno, introducido en 1925, reemplazó al tetracloruro de carbono en el tratamiento de las uncinariasis de seres humanos, perros y gatos. En un tiempo, el tetracloroetileno se empleó en becerros, pero se necesita un estimulante que cierre la canaladura esofágica, por lo que su uso se ha limitado en esta especie. Sin embargo, se ha empleado contra *Fasciola sp.* con éxito. Aunque es útil para otros nematodos, no es un fármaco de primera elección y por su toxicidad

se debe utilizar con cuidado. La DL_{50} en el ratón es de 8.85 g/kg por vía oral.

Antes de administrar tetracloroetileno se debe mantener al animal en ayuno de 12-18 h, y 4 h después. Se utilizan cápsulas de gelatina, ya que el tetacloroetileno es irritante para la mucosa oral. Las dosis recomendables para administrarse por VO son:

Bovinos adultos: 20 a 40 mililitros.

Caballos adultos: 15 a 25 mililitros.

Ovinos: 2.5 a 5 mililitros.

Cerdos: 2.5 a 10 mililitros.

Perros y gatos: 0.22 ml/kg en cápsulas de gelatina.

Aves de corral: 0.25 ml/animal.

Se utiliza como solvente y como químico intermedio en la producción de fluoroalcanos.

Efectos adversos. Produce toxicosis elevada, que está determinada por el grado de absorción. La comida con alto contenido de grasa aumenta su absorción y, por ende, su toxicidad. Puede producir náusea, vómito, calambres abdominales, mareo, vértigo, dolor de cabeza, incoordinación, eritema y somnolencia. Induce daño hepático e incluso la muerte. No debe usarse en enfermedades febriles, en animales débiles, durante la gestación, ni en enfermedades hepáticas, nefritis, enteritis o en pacientes que estén recibiendo terapéuticas con metales pesados. Provoca irritación de ojos y nariz. Se menciona que puede ser carcinógeno.

Tratamiento de los efectos adversos. Se recomienda equilibrar líquidos y electrólitos.

Hexacloroetano

También se le conoce como percloroetano; su fórmula condensada es C_2Cl_6 y tiene peso molecular de 236.7 Da. Se encuentra en forma de cristal, no tiene sabor y huele a cloroformo; es insoluble en agua pero soluble en alcohol, benceno, éter, acetona, propilenglicol, tetracloroetileno y aceites. Se obtiene por cloración del tetracloruro de etileno, y aun a bajas temperaturas se volatiliza rápidamente.

Farmacodinámica. Es eficaz contra *Fasciola hepatica* adulta, pero es inactivo contra formas inmaduras (incluso en concentraciones mayores).

Farmacocinética. Se absorbe en estómago e intestino y se concentra en el hígado, donde alcanza los conductos biliares para ejercer ahí su efecto fasciolicida. Una cantidad mínima de hexacloroetano se excreta por la orina. Tiene eficacia de 100% en cabras y < 90% contra *Fasciola hepatica* adulta en bovinos y ovinos.

Indicaciones y dosis. El hexacloroetano es un fármaco difícil de administrar en cargas rápidas o cápsulas, y se prefiere suministrarlo como suspensión acuosa con 5% de bentonita. No se debe administrar junto con alimento, pues ello facilita su absorción y aumenta su toxicidad. Por lo anterior, se recomienda usarlo 2-3 h antes de dar la comida.

En suspensión oleosa (en aceite de ricino) por VO:

Bovinos adultos: en dosis de 0.75 a 1 ml/kilogramo.

En polvo, se prepara de la siguiente manera y puede administrarse por VO o por sonda nasoesofágica:

- 90 partes de hexacloroetano,
- 8.8 partes de alcohol polivinílico y
- 50 partes de sal sódica de alcohol oleico sulfonado.

Bovinos: la dosis es de 30-45 g/animal.

Ovinos y caprinos: 30 g/animal. (En animales jóvenes se recomienda la mitad de la dosis.)

Se utiliza en metalurgia para aleaciones de aluminio y como removedor de impurezas en metales.

La DL_{50} en perros es de 325 mg/kg por vía intravenosa.

Efectos adversos. Debido a que es muy tóxico, su uso ha disminuido. Los signos de intoxicación incluyen decremento del apetito, irritación de ojos, diarrea ligera, postración, disnea y ataxia; en casos más graves puede producir la muerte. Es carcinógeno.

Tratamiento de los efectos adversos. Estos signos se pueden tratar en parte con dextrosa al 5% por vía SC o por VO. No se debe aplicar en pacientes débiles o con daño hepático (por su obvia sensibilidad). No es extraño observar colapsos posteriores al tratamiento. Si es necesario administrarlo en este tipo de animales, las dosis se dividen en dos a tres días, con lo cual se reduce la toxicidad.

Hexaclorofeno

Su nombre químico es 2,2'-metilen-bis[3,4,6-triclorofenol] (fig. 23-35); su fórmula condensada es $C_{13}H_6Cl_6O_2$ y tiene peso molecular de 406.9 Da. Es una sustancia blanca, cristalina, inodora o con un ligero olor fenólico. Es insoluble en agua pero soluble en alcohol, acetona, éter, cloroformo, propilenglicol, aceite de oliva y álcalis (con los que forma sales). Se emplea en jabones, detergentes y otros antisépticos cutáneos.

Farmacocinética. Al entrar en la circulación general se une en alto porcentaje a proteínas plasmáticas; se metaboliza por glucuronización y se elimina en la bilis, lo cual resulta de utilidad contra los trematodos que se encuentran en los conductos biliares.

Fig. 23-35. Fórmula estructural del hexaclorofeno.

Indicaciones y dosis. Tiene efecto bactericida y presenta mayor afinidad por gramnegativos. Este compuesto posee también propiedades antihelmínticas moderadas, y destaca su acción contra *Fasciola hepatica* adulta en bovinos; es ineficaz contra los estadios inmaduros que se encuentran en el parénquima hepático. Tiene efecto contra *Moniezia sp.* y *Paramphistomum sp.* (sólo adultos), con eficacia variable.

Bovinos y ovinos: para el tratamiento de fasciolasis en dosis de 10-15 mg/kg por VO o SC. Es más seguro que el tetracloruro de carbono y que el hexacloroetano, sobre todo en hembras gestantes. Se recomienda retirar cuando menos cinco días toda alimentación rica en grasa.

Aves: se utiliza en el tratamiento contra *Railletina cesticillus* en dosis de 30-60 mg/kg por VO; se recomienda mantener a las aves en ayuno antes del tratamiento.

La DL_{50} en ratas es de 57-66 mg/kg por vía oral.

Efectos adversos. La sobredosis causa neurotoxicosis. Produce vacuolización reversible de la mielina. Es muy tóxico en el ser humano. No se deben administrar dosis >50 mg/kg en corderos, ni >40 mg/kg en bovinos adultos. En animales con daño hepático y desnutridos, se divide la dosis en dos o tres partes iguales, con lo que se reduce drásticamente la toxicidad sin disminuir su eficacia. En cabras es más tóxico, por lo que no se le recomienda.

Derivados del hexaclorofeno

Niclofolán y meniclofolán son derivados del hexaclorofeno y difieren en su estructura química, aunque conservan muchas de sus características.

Niclofolán. Su nombre químico es 5,5'-dicloro-3,3'-dinitro[1,1'-bifenil]-2,2'-diol; 4,4'-dicloro-6,6'-dinitro-O,O'-bifenol; su fórmula condensada es $C_{12}H_6Cl_2N_2O_6$ y tiene peso molecular de 345 Da. Es un polvo blanco amarillento.

Farmacocinética. Después de administrarse por VO se metaboliza en el rumen. Existen preparados insolubles que se disuelven al llegar al abomaso.

Indicaciones y dosis. Bovinos, ovinos y cerdos: es muy eficaz contra trematodos adultos en dosis de 3-5 mg/kg por VO, ya sea en bolos o en el agua de bebida.

Efectos adversos. Tiene un margen de seguridad muy reducido, y con el doble de la dosis se puede producir toxicosis.

Tiempo de retiro. Llega a la leche en concentraciones >100 ppb y es posible detectarlo hasta cinco a ocho días después del tratamiento.

Meniclofolán. Es un polvo incoloro e inodoro.

Farmacodinámica. Interfiere en el metabolismo energético de las fasciolas inmadura y madura, lo que se manifiesta por disgregación del glucógeno y el ATP e inhibición de la fosforilización oxidativa; ello causa la muerte del parásito por falta de energía.

Farmacocinética. Por VO se absorbe rápidamente y se concentra en riñón, intestino e hígado. Se elimina principalmente por orina y en menor cantidad por heces y leche.

Indicaciones y dosis. Bovinos: es eficaz para fasciolasis, casi 90% contra formas maduras y 60% contra fases juveniles, en dosis de 4 mg/kg por VO o 2 mg/kg por vía subcutánea.

Ovinos: 4 mg/kg por VO o 2 mg/kg/5 días en el alimento.

Cerdos: 3-5 mg/kg por vía oral.

Conejos: 4-5 mg/kg por vía oral.

Efectos adversos. En general es bien tolerado, pero en dosis >6 mg/kg puede producir fiebre, sudación, taquipnea e incluso la muerte, aun después de haber suspendido su empleo. Incluso con dosis terapéuticas se inducen cambios en el tiempo de coagulación y en los valores de calcio, fósforo, grasa sanguínea, piruvato, lactato y aun en la cuantificación celular. Todavía no se han estimado las repercusiones de estos cambios. No hay informes de sus efectos en hembras gestantes, pero se deben tratar con cuidado. Se informa sobre reducciones no significativas en la producción de leche.

Tiempo de retiro. Puede detectarse en músculo hasta cinco días después del tratamiento. Se recomienda un tiempo mínimo de retiro de siete días para bovinos.

Bitina. Su nombre químico es dicloro-3,5-dihidroxi-2,2'-difenilsulfóxido. Es un polvo blanco insípido, inodoro e insoluble en agua.

Farmacocinética. Sólo se administra por VO en polvo o mezclado con grano. Se absorbe bien en el intestino y se concentra en hígado para generar su efecto.

Indicaciones y dosis. Se usa contra las formas maduras de *Fasciola hepatica* y *F. gigantica*; para las inmaduras se requiere el doble de la dosis terapéutica.

Bovinos y ovinos: 30-40 mg/kg por vía oral.

Derivados halogenados y nitrogenados de cuerpos bencénicos

Los tres fármacos de este grupo tienen acción fasciolicida; de ellos, el más utilizado y el de mejor espectro es el nitroxinil.

Farmacodinámica

Se informa que actúan inhibiendo la fosforilación oxidativa. Es fácil comprobar sus efectos *in vitro* sobre *Fasciola gigantica* al agregar 20 mg/ml, con lo cual se induce el cese inmediato de las contracciones musculares; ello hace suponer que actúa como bloqueador neuromuscular. El parásito muere paralizado y con deficiencia de energía.

Farmacocinética

La absorción de estos fármacos por VO es errática, por lo que se prefiere la administración por vía SC. Se fijan principalmente a la albúmina y un poco a los tejidos; se eliminan lentamente por orina y heces.

Tiempo de retiro

Pueden permanecer en el organismo hasta por 30 días. Se recomienda un tiempo mínimo de retiro para leche de 30 días (puede variar entre 30 y 57 días).

Nitroxinil

Se desarrolló en Inglaterra en 1960 como un fasciolicida inyectable para bovinos y ovinos. Su nombre químico es 4-hidroxi-3-yodo-5-nitrobenzonitrilo (fig. 23-36); su fórmula condensada es $C_7H_3IN_2O_3$ y tiene peso molecular de 290 Da. Es soluble en agua y moderadamente soluble en solventes orgánicos. Tiene dos sales: d-*N*-metilglucamina y *N*-etilglucamina. Se encuentra en forma de cristales amarillos. Es casi inodoro y se caracteriza por ser estable, pero se precipita en presencia de Ca^{2+} y otras sales. Tiene pH neutro.

Farmacocinética. Cuando se administra por VO se absorbe bien, aunque no se recomienda; alcanza la $Cp_{máx}$ 5 h después. Los microorganismos ruminales lo metabolizan, convirtiéndolo en compuestos inactivos. Se une en gran proporción a las proteínas plasmáticas.

Fig. 23-36. Fórmula estructural del nitroxinil.

Indicaciones y dosis. No se considera de amplio espectro. Es seis veces más eficaz por vía parenteral que por VO; la vía de elección es la SC o IM en todas las especies. Actúa principalmente contra formas maduras y menos contra formas inmaduras, a menos de que se aumente la dosis.

BOVINOS: tiene actividad contra *Haemonchus sp.*, *Fasciola hepatica* y *F. gigantica*, *Oesophagostomum sp.* y *Bunostomum sp.* en dosis de 10 mg/kg por vía subcutánea.

OVINOS: 10 mg/kg por vía SC; en casos de fasciolasis aguda la dosis es de 15-20 mg/kg por vía SC, la cual sirve además para el tratamiento contra la estrosis ovina. Disminuye la contaminación de pastos al evitar la oviposición.

ELEFANTES: se ha utilizado contra *Fasciola jacksoni* en dosis de 10 mg/kg, con buenos resultados.

Efectos adversos. Con una dosis de 40 mg/kg en ovejas y vacas se presenta taquicardia y taquipnea. Puede provocar dolor e irritación transitoria, a menudo leve o moderada, en el sitio de inyección. Este fármaco mancha de amarillo la lana y la piel, por lo que debe evaluarse este efecto indeseable o eliminarlo con hiposulfito de sodio.

Interacciones. No se conoce incompatibilidad con otros trematocidas.

Tiempo de retiro. Se recomienda un tiempo de retiro de 60 días para carne en bovino y ovino. No se debe usar en vacas lecheras. En la mayoría de los tejidos se detecta nitroxinil sin cambios.

Salicilanilidas

Closantel

Al parecer, algunas especies de fasciolas son capaces de producir enzimas y resistir la acción de las salicilanilidas.

Farmacodinámica. El fármaco daña el tegumento del trematodo, causando erosiones en las fasciolas adultas. Bloquea las rutas energéticas, en especial la fosforilización oxidativa, causando graves trastornos en el metabolismo del parásito, que muere en uno o dos días. En las fasciolas sobrevivientes maduras o inmaduras produce un efecto atrófico que imposibilita sus funciones de crecimiento y reproducción.

Farmacocinética. En ovejas, se absorbe bien cuando se administra por VO. Puede detectarse en plasma hasta por 90 días.

Indicaciones y dosis. Con una sola dosis tiene eficacia de 100% contra *Fasciola hepatica* y *F. magna* maduras, y de 85% contra inmaduras; es ineficaz contra *Paramphystomum sp.*

Bovinos: 5-15 mg/kg por VO o intrarruminal.

Ovinos: 2.5-7.5 mg/kg por VO o intrarruminal (evita la eliminación de huevos de fasciola hasta por 13 semanas), o bien a razón de 7.5 mg/kg por vía intramuscular.

Caballos: 10 mg/kg por vía oral.

Conejos: 20 mg/kg por vía oral.

Efectos adversos. Con una dosis cinco veces mayor que la terapéutica se observan signos de toxicosis. No afecta los parámetros reproductivos.

Dianfenetida

Su nombre químico es N,N'-[oxibis(2,1-etanodiloxi-4,1-fenilen)]bis-acetamida; su fórmula condensada es $C_{20}H_{24}N_2O_5$ y tiene peso molecular de 372 Da. Es un líquido opaco que se comporta como un gel; tiene la propiedad de fluidificarse cuando se le agita y de coagularse de nuevo al estar en reposo.

Farmacodinámica. Para lograr su efecto trematocida, la dianfenetida requiere activarse en el hígado, con lo que se forma un metabolito aminado que actúa contra trematodos jóvenes del hígado; por tanto, no es activa *in vitro* a menos que se incube en presencia de células hepáticas enzimáticamente funcionales y capaces de producir desacilasas. Una vez activada induce cambios en el tegumento que hacen susceptible al parásito a la acción de enzimas.

Farmacocinética. Se absorbe bien por vía GI y logra una buena distribución; a los tres días de haber sido administrada logra su concentración máxima en hígado y en vesícula biliar. Para poder actuar debe ocurrir un proceso de desacilación hepática que hace a la dianfenetida un metabolito activo. Luego de siete días de la aplicación, la concentración disminuye a sólo 0.5 ppm en hígado y vesícula biliar, mientras que en músculo se detectan concentraciones de alrededor de 0.02 ppm. Las altas concentraciones del metabolito aminado en hígado causan la muerte rápida de los trematodos inmaduros que se localizan en el parénquima hepático; retarda la migración y el crecimiento del parásito, reduciendo el número de trematodos adultos, en los que su efecto es menos evidente, pues el fármaco sólo llega a los conductos biliares en pequeñas cantidades en forma de metabolito activo.

Indicaciones y dosis. Posee actividad excepcional contra trematodos jóvenes, lo cual es una característica que contrasta con la mayoría de los fármacos trematocidas. Su actividad disminuye conforme maduran los parásitos. La aparición de la dianfenetida ofrece la oportunidad de desarrollar programas preventivos.

Es muy útil en el tratamiento de la fasciolasis aguda. Para su empleo como profiláctico, se recomiendan tres aplicaciones seguidas, con un intervalo de seis semanas entre tratamientos, a fin de limpiar de huevos las pasturas y romper así el ciclo vital de la fasciola.

Bovinos y ovinos: la dosis es de 100 mg/kg por VO, con lo cual tiene eficacia de hasta 100 por ciento.

Efectos adversos. Aun administrando cuatro veces la dosis terapéutica (400 mg/kg) no se producen efectos tóxicos. En ratones se han utilizado dosis de 200-400 mg/kg por VO sin signos de toxicosis. No se han observado efectos teratógenos.

Interacciones. El requisito fundamental para que se considere a un fármaco un trematocida ideal es que actúe contra los parásitos en la mayoría de las etapas de su cliclo de vida, atacando a los parásitos existentes y disminuyendo la cantidad de huevos expulsados.

Una combinación que ofrece estas ventajas es la de rafoxanida y dianfenetida, con la cual se pueden implementar programas de prevención y tratamiento de fasciolasis.

Tiempo de retiro. Se recomienda un tiempo de retiro mínimo de siete días, con lo cual las concentraciones biliares y en músculo disminuyen hasta 0.02 ppm.

Derivados clorados de las salicilanilidas

Tradicionalmente estos fármacos se han utilizado más por su efecto fasciolicida.

Rafoxanida

La rafoxanida se introdujo en 1969 y hasta la fecha se utiliza contra *Fasciola sp.* (adulta e inmadura) y *Haemonchus sp.* en bovinos y ovinos. Su nombre químico es N-[3-cloro-4-(4-clorofenoxil)fenil]-2-hidroxi-3,5-di-yodobenzamida; 3'-cloro-4'-(*p*-clorofenoxi)-3,5-di-yodosalicilanilida (fig. 23-37); su fórmula condensada es $C_{19}H_{11}Cl_{212}NO_3$ y tiene peso molecular de 626 Da. Es moderadamente soluble en acetona e insoluble en agua. Es una salicilanilida halogenada que se comercializa formulada en bolos o para mezclarse en el agua de bebida.

Farmacodinámica. Se sabe que interfiere en la formación de compuestos de alta energía, como ATP, ADP y otros, además de que transporta cationes a través de la membrana e interfiere en la fosforilación oxidativa en la mitocondria del parásito.

Farmacocinética. Al administrarse por VO se absorbe eficazmente, alcanza su $Cp_{máx}$ en uno o dos días y se

Fig. 23-37. Fórmula estructural de la rafoxanida

Fig. 23-38. Fórmula estructural de la oxiclozanida.

elimina lentamente; puede administrarse también por vía SC y se detecta en plasma hasta 100 días después de su administración, declinando gradualmente en los primeros 14-17 días. En ovinos tiene vida media de cinco a 10 días debido a que se une en alto porcentaje a proteínas plasmáticas. No se han detectado metabolitos. La rafoxanida se excreta por la mucosa nasal, por las heces y en la orina.

Indicaciones y dosis. La rafoxanida es eficaz contra diversos parásitos internos, como *Paramphistomum microbothrium, Haemonchus contortus, Gaigerna pachyscelis, Chabertia ovina* y *Fasciola hepatica* adulta y juvenil.

Bovinos: la dosis es de 7.5-10 mg/kg por VO o subcutánea.

Ovinos: es útil contra *Paramphistomum sp.* y *Fasciola sp.* en su etapa inmadura, y se administra a razón de 7.5 mg/kg o bien 3 mg/kg vía SC. Se recomienda repetir el tratamiento tres semanas después para eliminar a las fasciolas que posiblemente escaparon al primer tratamiento.

Efectos adversos. La dosis máxima tolerable de rafoxanida es de 45 mg/kg. Al parecer su toxicidad es escasa, y ocasionalmente provoca aumento en el número de defecaciones, inapetencia y decremento de la producción láctea; en algunos casos se han observado cirrosis y fibrosis de los conductos biliares.

Interacciones. Se encuentra en combinación con tiabendazol para el tratamiento contra *Fasciola hepatica.*

Tiempo de retiro. No se detectan residuos en tejidos a los 28 días del tratamiento. No debe administrarse a vacas lecheras.

Oxiclozanida

El nombre químico de la oxiclozanida es 2,3,5-tricloro-N-(3,5-dicloro-2-hidroxifenil)-6-hidroxibenzamida (fig. 23-38). Es un sólido de color blanco cristalino, poco higroscópico e insoluble en agua; se disuelve fácilmente en acetona, alcohol, tolueno y xileno. En general es estable.

Farmacodinámica. Actúa inhibiendo la fosforilación oxidativa, bloquea la incorporación de fósforo inorgánico para la formación de ATP y ADP y disminuye el metabolismo glucolítico, lo que reduce la cantidad de energía del parásito.

Farmacocinética. Después de su absorción, la oxiclozanida alcanza una concentración máxima en hígado, riñones e intestino. En ovinos tiene vida media de eliminación de seis días, ya que se une en gran porcentaje a proteínas plasmáticas. Se concentra en la bilis hasta cuatro veces más que en el plasma. Se excreta como metabolito activo en bilis, orina y heces. En hembras lactantes se elimina por la leche.

Indicaciones y dosis. Es activa solamente contra parásitos adultos, pero con dosis elevadas ataca también a los estadios inmaduros que habitan en el parénquima.

Bovinos: como fasciolicida en dosis de 10 mg/kilogramo.

Ovinos: la dosis es de 15 mg/kg por vía oral.

Efectos adversos. Con dosis cuatro a seis veces mayores que la terapéutica se presenta toxicosis; con 25 mg/kg no hay efectos graves, pero pueden ocurrir pérdida de peso, depresión, inapetencia y diarrea; con 30 mg/kg hay apatía, depresión, diarrea, pérdida de peso y decremento de la producción láctea en vacas. Estos efectos se agravan al aumentar la dosis, y con 60 mg/kg se puede ocasionar la muerte. Los efectos colaterales se agravan en animales deshidratados o con daño hepático.

Interacciones. Se encuentra en combinación con oxibendazol o levamisol, con lo cual aumenta su espectro.

Tiempo de retiro. Su vida media terminal es muy prolongada, y pueden encontrarse residuos por periodos largos en hígado. El tiempo de retiro para carne de

bovino y ovino es de 28 días, y para leche es de seis días, aunque algunos autores mencionan que por su larga persistencia en el organismo el tratamiento de vacas lecheras está contraindicado.

Benzimidazoles

Este grupo de fármacos ya se abordó en detalle en la sección de nematocidas. Aquí se consideran sólo los benzimidazoles que tienen propiedades trematocidas.

Albendazol

Indicaciones y dosis. Es eficaz contra *Fasciola hepatica* en sus fases juvenil, inmadura y adulta, con eficacia de 65, 80 y 99%, respectivamente. Esto revela que cuanto más juvenil sea la fasciola, se requieren mayores dosis para destruirla.

Bovinos: la dosis es de 10 a 45 mg/kg por vía oral.

Ovinos: la dosis es de 7-15 mg/kg por vía oral.

Interacciones. Una de las combinaciones más comunes es la de dianfenetida con albendazol: la primera como fasciolicida en fases juveniles e inmaduras, y el segundo contra formas juveniles y adultas. Es posible alcanzar efectos de 97% contra todas las fases existentes utilizando dosis de 100 mg/kg y de 10-45 mg/kg, respectivamente.

Flubendazol

Aves: se utiliza contra trematodos a razón de 10-50 mg/kg/5 días por vía oral.

Luxabendazol

Farmacodinámica. El luxabendazol tiene afinidad muy marcada por la tubulina de *Fasciola hepatica;* produce destrucción del tegumento y esto se manifiesta por intensa vacuolización y autofagia del parásito.

Indicaciones y dosis. Posee eficacia de 98% contra fases inmaduras, de 95% contra juveniles y de 90% contra adultas. Tiene efecto residual de hasta 15 días y puede administrarse por VO, intrarruminal e intraabomasal. La dosis máxima tolerada es de 200 mg/kilogramo.

Bovinos: la dosis es de 5 mg/kilogramo.

Ovinos: la dosis es de 10 mg/kilogramo.

Caprinos: la dosis es de15 mg/kilogramo.

Triclabendazol

Su nombre químico es 5-cloro-6-(2,3-diclorofenoxi)-2-metiltio-1H-benzimidazol (fig. 23-39); tiene peso molecular de 359.6 Da y su fórmula condensada es $C_{14}H_9Cl_3N_2OS$.

Farmacocinética. Después de que se administra por VO se absorbe bien. La $Cp_{máx}$ se alcanza a las 8 h. Se metaboliza hasta 95% de la dosis administrada y los principales metabolitos encontrados en plasma son sulfóxido y el triclabendazol sulfona. Se elimina principalmente en heces, el resto en orina y leche.

Indicaciones y dosis. Es 100% eficaz contra fasciolas adultas de más de seis semanas y contra formas inmaduras de hasta una semana de edad. Quizá el efecto más importante en este producto sea el residual, ya que después de una sola aplicación no existen huevos de fasciola en heces hasta por 11 semanas, lo que permite desarrollar un plan para erradicar el parásito en la granja. Con sólo cuatro aplicaciones/año es factible eliminar la metacercaria de la pastura.

Bovinos y ovinos: la dosis es de 10-15 mg/kg por VO, intrarruminal, intraabomasal o subcutánea.

Efectos adversos. La dosis máxima tolerada es de 200 mg/kg, con la cual los animales pueden presentar incoordinación hasta por tres días. Se informa que después de la aplicación del triclabendazol se pueden presentar reacciones de fotosensibilidad que se manifiesta por inflamación de la piel y de la ubre; esto se considera un efecto de toxicosis, sin causa bien definida. Puede ocurrir lesión en el área de piel donde se aplique el producto por vía SC, sin que sea una limitante para su uso. No produce efectos teratógenos.

Tiempo de retiro. El tiempo de retiro para carne de bovino y ovino es de 28-42 días, y para leche es de siete días. El órgano donde se encuentra principalmente es el hígado, y en menor grado en riñones, músculo y grasa.

Probenzimidazoles

Netobimina

Este fármaco tiene 90% de eficacia contra formas adultas de *Fasciola hepatica*.

Fig. 23-39. Fórmula estructural del triclabendazol.

Bovinos y ovinos: 15-30 mg/kg por VO o 10-15 mg/kg por vía SC. Puede administrarse durante la lactación.

Febantel

Bovinos y ovinos: útil contra *Fasciola sp.* en dosis de 7-10 mg/kg por vía oral.

Derivados clorosulfurados

Bitionol

Su nombre químico es 2,2'-tiobis[4,6-diclorofenol]. Es un polvo cristalino, blanco grisáceo, fotosensible, casi insoluble en agua, soluble en alcohol y en soluciones alcalinas.

Farmacodinámica. Inhibe la fosforilización oxidativa, lo que disminuye el metabolismo glucolítico del parásito. También altera su equilibrio digestivo y excretor. Interfiere en la embriogénesis del parásito, lo que permite usarlo como profiláctico.

Farmacocinética. Cuando se administra por VO en ovinos y caprinos se absorbe lentamente; alcanza su $Cp_{máx}$ en 24 h; tiene ciclo enterohepático y en bilis se detecta una concentración proporcionalmente mayor que en plasma. Se excreta por orina y bilis.

Indicaciones y dosis. Inicialmente se utilizó en agricultura como antimicrobiano y como fungicida. Se emplea también en jabones y soluciones jabonosas (0.5%-5%). Se le considera además antiparasitario de amplio espectro.

Bovinos: contra *Fasciola hepatica* maduras se administran 7 mg/kg/10 días; contra *Fasciola gigantica* se usan dosis de 40 mg/kg y contra *Paragonimus westerni* de 40-50 mg/kg, todas por vía oral.

Ovinos y caprinos: contra *Fasciola hepatica* la dosis es de 175-220 mg/kg y contra *Dicrocoelium dendriticum* es de 100-180 mg/kg por vía oral.

Efectos adversos. En ovinos, la administración diaria de una dosis de 90-270 mg/kg/5 días induce un incremento de FC y FR, además de leucocitosis, depresión y diarrea. En bovinos se presenta diarrea profusa y fétida con deshidratación. Sin embargo, la toxicosis es casi nula en la mayoría de los casos.

Interacciones. A los derivados clorosulfurados, como el bitionol, se les ha combinado con éxito con diversos fármacos como niclosamida, hexaclorofeno, tiabendazol, morantel, levamisol y tetramisol entre otros, para aumentar su espectro y mejorar su eficacia contra las fasciolas.

Tiempo de retiro. Su biotransformación es muy lenta, por ello debe evitarse su empleo 15 días antes del sacrificio de los animales.

Bromsalanos

Son sales estables en condiciones normales de almacenamiento, y son solubles en agua.

Farmacodinámica

Se conoce su acción antiséptica, pero aún no se sabe la forma exacta en que desarrollan su efecto trematocida.

Farmacocinética

Se aplican por VO y se absorben sin alcanzar grandes concentraciones plasmáticas; se eliminan rápida y totalmente por la bilis, donde realizan su actividad fasciolicida, tras lo cual la eliminación ocurre por las heces.

Indicaciones y dosis

Se emplean contra *Fasciola hepatica* y su eficacia es cercana al 100% cuando el parásito tiene seis a 12 semanas de edad. Presentan efectos antibacterianos y antifúngicos, pero su principal uso es como desinfectantes en jabones y desodorantes.

Bovinos: la dosis es de 30-40 mg/kg/12 h por vía oral.

Ovinos: la dosis es de 30-60 mg/kg por vía oral.
Contra fasciolas inmaduras deben emplearse las dosis máximas.

Efectos adversos

Cuando se agregan a jabones pueden causar reacciones alérgicas, como fotosensibilización.

Interacciones

Se encuentra en el mercado una mezcla de dibromsalano y tribromsalano, que potencia el efecto trematocida.

Sulfonamidas

Clorsulón

Es una bencensulfonamida y su nombre químico es 4-amino-6-tricloroetenil-1,3-bencendisulfonamida.

Farmacodinámica. Inhibe las enzimas 3-fosfogliceratocinasa y fosfogliceromutasa, las cuales participan en procesos metabólicos para la obtención de energía.

Farmacocinética. Después de aplicar el fármaco por vía SC en rumiantes, alcanza su $Cp_{máx}$ en unas 20 h. Cuando se aplica por VO, prolonga la duración del efecto, con vida media de 30 h en promedio. Cuando el fármaco se aplica por vía IV, la vida media es de sólo 12 h. Alrededor de 75% del fármaco se encuentra unido a proteínas plasmáticas y el resto a los eritrocitos. A las 8-12 h se encuentra unido al parásito. Al parecer las cabras tienen mayor eficacia para eliminar este fármaco, lo que puede significar una disminución de su efecto en esta especie. Su distribución es buena. Se metaboliza muy poco; se elimina por orina y por leche hasta por cuatro días.

Indicaciones y dosis. Es la única sulfonamida que ha manifestado eficacia sorprendente (98%) contra *Fasciola hepatica* adulta y contra la forma inmadura; dicha eficacia aumenta con la dosis. No tiene efecto contra trematodos ruminales.

Bovinos y ovinos: para el tratamiento contra *Fasciola hepatica* se administra una dosis de 7 mg/kg por VO (se deposita directamente atrás de la lengua) o por vía subcutánea.

Efectos adversos. Se considera un fármaco seguro, y puede administrarse en hembras gestantes.

Interacciones. El clorsulón ha sido probado en mezclas con las ivermectinas, con las que se logra un efecto de suma; por ello cada fármaco cumple por separado con su efecto sin causar sinergismo, pero la combinación facilita el tratamiento de los animales contra trematodos, nematodos y parásitos externos, sin que haya complicaciones.

Tiempo de retiro. Se recomienda un tiempo de retiro de ocho días.

Protozoacidas

Los coccidios adquieren mayor importancia económica en la producción de aves, pero siguiendo en orden de importancia afectan de manera secundaria a bovinos y porcinos y en menor proporción a ovinos, caprinos, perros y conejos. *Coccidios* es el nombre común que se asigna a los protozoarios del género *Eimeria*, pero también se consideran coccidios las especies del género *Isospora*.

Para evaluar la importancia que reviste este parásito es necesario conocer su ciclo de vida (fig. 23-40), del cual se debe partir para valorar su impacto tanto en la salud del animal como en el aspecto comercial. En este ciclo destacan la fase asexual de reproducción del parásito (esquizogonia) y la fase sexual (esporogonia); la primera es la más destructiva y en ella se forman esquizontes que liberan merozoítos. Cada vez que esto sucede se destruye una gran cantidad de células de la mucosa intestinal. En la fase asexual, un macrogameto es fecundado por un microgameto y se forma un cigoto encapsulado. Ésta es la forma invasiva del parásito que al entrar en un nuevo huésped libera los esporozoítos; se genera un nuevo esquizonte y de este modo se perpetúa la infestación.

La destrucción de la mucosa se manifiesta con signos que en este tipo de infestación son comunes, como la diarrea, que varía en su composición e intensidad desde amarillenta hasta roja brillante sanguinolenta y que puede contener incluso restos de tejido intestinal. Según la etapa y gravedad, quizá ocurra un simple desequilibrio hídrico, o bien pueden presentarse alteraciones fisiológicas por deshidratación e incluso la muerte. En animales muy jóvenes con poca resistencia, enfermos o sometidos a explotación intensiva, como aves, conejos, cerdos, etc., esta situación será más grave.

La industria farmacéutica ha producido una amplia gama de anticoccidiales sintéticos, y aunque hay informes de aparición de resistencia con todos los que se han utilizado por un tiempo prolongado, su uso es aún aconsejable en forma secuencial, empleando un producto para inicio y otro para finalización. Se aconseja emplear el fármaco más eficaz al principio. Las modernas técnicas de diagnóstico, como la de inmunosorbente ligado a enzimas (ELISA), permiten en la actualidad la supervisión continua en muestreos al azar de los valores de anticuerpos anticoccidiales, que si bien no están relacionados con la protección contra el parásito, son un reflejo fiel del grado de infestación y permiten detectar coccidiosis subclínica; esto último puede constituir (junto con otros datos actualmente usados, como las variaciones en conversión de alimento y ganancia en peso) los puntos de referencia para cambiar de anticoccidial.

Sulfonamidas

Las características fisicoquímicas de estos fármacos se revisan en otra sección de este capítulo. Las sulfonamidas fueron los primeros fármacos con acción anticoccidial y se han utilizado comercialmente desde la introducción de la sulfoquinoxalina para la avicultura, a fines de la década de 1940, hasta la introducción de la sulfacloropiridazina, en el decenio de 1990. Existe una gran variedad de sulfonamidas con diferentes aplicaciones. En general son muy solubles en agua, lo que facilita la terapéutica de grandes poblaciones.

Efectos adversos

No debe mantenerse un tratamiento a base de sulfonamidas por más de siete días, ya que los trastornos superan a los beneficios. Los síntomas más comunes de toxicosis por sulfonamidas en pollos parrilleros son disminución del apetito y del crecimiento, antagonismo de la síntesis

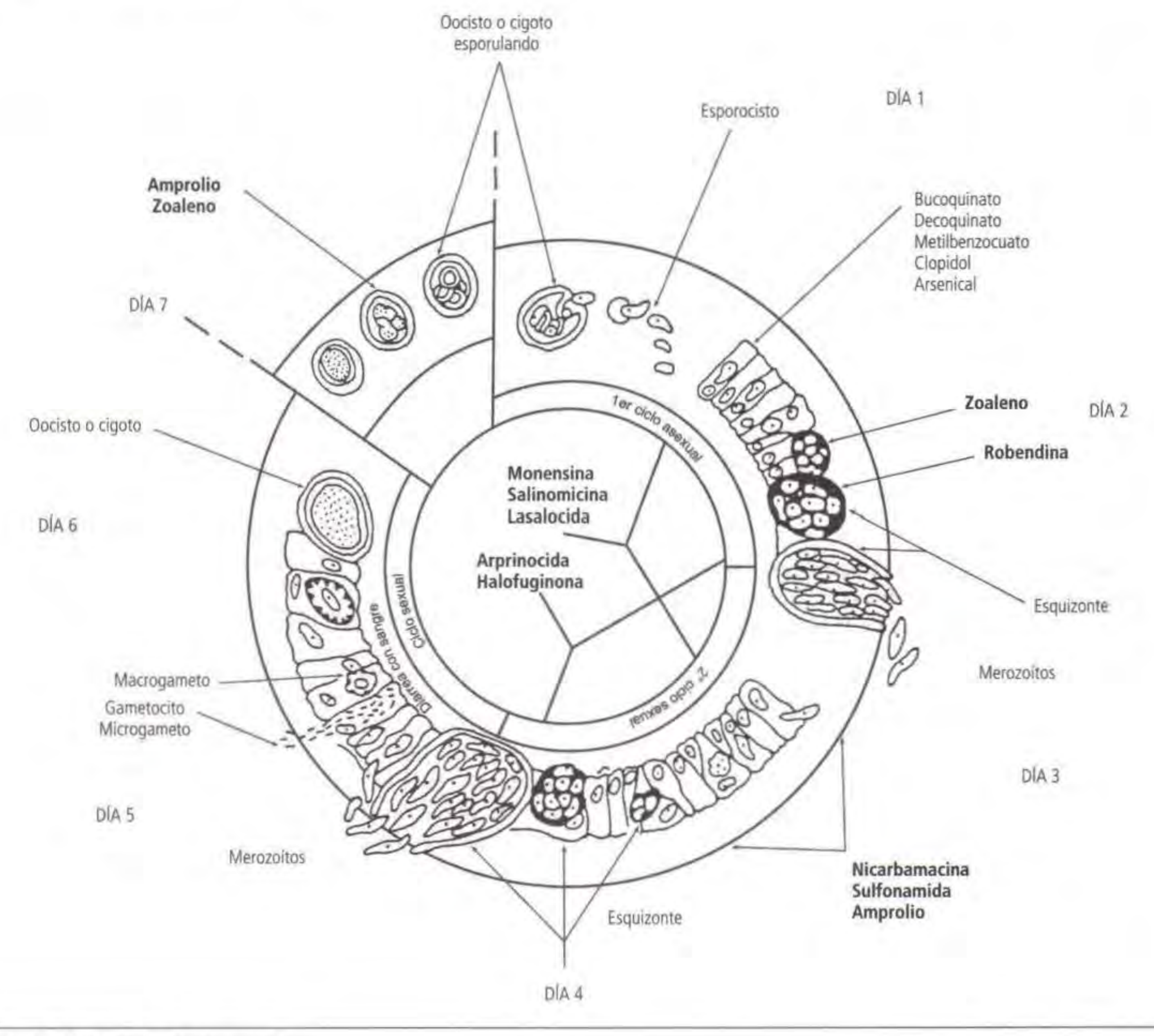


Fig. 23-40. Ciclo vital de los coccidios.

de vitamina K, cresta pálida, equimosis o hemorragias petequiales e incremento del tiempo de coagulación. En gallinas de postura aumenta el número de huevos con cascarón rugoso, delgado y/o suave. En casos extremos sobreviene la muerte por hemorragias internas.

Sulfaquinoxalina

Se usa desde 1948.

Indicaciones y dosis. Aves: la sulfaquinoxalina ha sido utilizada ampliamente para el control de la coccidiosis con dosis de 30 mg/kg/día/no más de tres días y administrada por vía oral.

Bovinos: la sulfaquinoxalina sola o en combinación con otros fármacos se empleó contra la coccidiosis bovina con eficacia variable, lo que unido a su toxicidad a grandes dosis hace que su uso no sea general.

Se menciona que hasta el momento no existe un tratamiento totalmente eficaz contra la criptosporidiosis, y que una dosis de 8 g/día/10 días en terneros disminuye la cantidad de oocistos excretados, con la enorme desventaja de que el costo es elevado, además de que se debe adicionar la dieta con vitaminas del complejo B.

Ovinos: si no se dispone de sulfametazina, la sulfaquinoxalina es una opción en el tratamiento contra coccidios en ovinos. La dosis que se menciona es de 60 mg/kg/3-5 días VO o IV, teniendo en cuenta que es muy nefrotóxica.

Perros y gatos: la dosis es de 50-70 mg/kilogramo.

Interacciones. Puede estar combinada con pirimetamina, con la cual tiene un efecto sinérgico contra la coccidiosis. En el cerdo, esta combinación está indicada para el tratamiento y profilaxia de la toxoplasmosis. Para el tratamiento de paludismo aviar puede administrarse en combinación con trimetoprim en el agua de bebida, y la dosis es de 30 mg/kg/7 días.

Tiempo de retiro. El tiempo de retiro mínimo para carne de bovino, pollo y pavos es de al menos 10 días. No debe administrarse a gallinas ponedoras.

Sulfaguanidina

Este fármaco no se absorbe cuando se administra por vía oral.

Indicaciones y dosis. Se utiliza en premezcla o en agua de bebida, y las dosis son:

POLLOS Y GALLINAS DE POSTURA: 80-100 mg/kilogramo.

BOVINOS: 70-100 mg/kilogramo.

PERROS Y GATOS: 50-70 mg/kilogramo.

Efectos adversos. Casi nunca causa intoxicación debido a que no se absorbe, pero puede ocasionar alteraciones en la flora intestinal (superinfecciones).

Tiempo de retiro. No necesita tiempo de retiro.

Sulfadimetoxina

Este fármaco se encuentra en el mercado desde 1970.

Indicaciones y dosis. Su espectro de acción incluye *Eimeria tenella, E. necatrix, E. maxima, E. brunetti* y *E. acervulina*, y las dosis son:

POLLOS DE ENGORDA: 100-200 mg/kg en el agua de bebida o 200 ppm en el alimento.

BOVINOS: 100 mg/kilogramo.

PERROS Y GATOS: 40-50 mg/kg por las vías IM o IV, o 200 ppm en el alimento.

PERROS: para el tratamiento de la coccidiosis la dosis es de 55 mg/kg VO el primer día y se continúa con 27.5 mg/kg/9 días VO. El tratamiento de estos animales reduce la contaminación del medio, independientemente de la carga parasitaria.

Interacciones. Se combina con trimetoprim. Se menciona que existe una presentación en premezcla útil en casos de coccidiosis en aves y que se encuentra a razón de 250 mg/g de sulfadimetoxina 150 mg/g de ormetoprim, con lo que se logra una acción sinérgica que logra controlar brotes de coccidios en sus inicios sin que se afecte el peso de los pollos parrilleros o de engorda. El espectro de acción incluye *Eimeria tenella, E. acervulina, E. maxima, E. brunetti* y *E. necatrix*. La dosis es de 50 mg/kg/3 días; se suspende el tratamiento tres días y se comienza otro con la misma duración.

Tiempo de retiro. Se requieren tan sólo cinco días de retiro antes del sacrificio de los animales.

Sulfacloropiridazina

Indicaciones y dosis. BOVINOS: 70-100 mg/kg vía intramuscular.

POLLOS DE ENGORDA: 70 mg/kg por vía oral.

PERROS Y GATOS: 30 mg/kg/6 h por vía intramuscular.

Efectos adversos. Una característica específica de esta sulfonamida es que produce menos efectos colaterales.

Interacciones. Esta sulfonamida se ha utilizado recientemente combinada con butilaminoetanol y trimetoprim; tiene efecto incluso contra *E. tenella* resistente a otras sulfonamidas.

Sulfametazina

OVINOS: para el tratamiento de la eimeriosis se requiere de una dosis de 60 mg/kg/3-5 días VO o parenteral.

CABALLOS: en el tratamiento de coccidiosis se requiere de una dosis de 110 mg/kg/día/2 días y dejar descansar dos días para aplicar nuevamente el tratamiento durante el mismo tiempo con la misma dosis.

Sulfametoxipiridazina

Indicaciones y dosis. La sulfametoxipiridazina es útil en infecciones bacterianas y coccidiosis, para lo cual la dosis recomendada en bovinos y ovinos es de 20-22 mg/kg/día por las vías SC, IM o IV. La DL_{50} en ratón es 1 750 mg/kg por vía oral.

Tiempo de retiro. En tiempo de retiro para bovinos es de 21 días y para ovinos es de siete días; para leche es de 120 horas.

Arsenicales

A medida que surgen nuevos y mejores productos, los arsenicales se han venido relegando hasta usarse solamente como promotores de crecimiento y para mejorar la pigmentación en pollos parrilleros. En algunos casos se ha utilizado la combinación de los arsenicales con otros fármacos que tienen acción coccidicida en el control de estos protozoarios.

Roxarsona

Introducida en 1951, se empleó inicialmente como anticoccidial por su acción contra *E. tenella*, pero su espectro es muy reducido.

Farmacocinética. El fármaco se absorbe muy poco por vía enteral, pero lo poco que se absorbe mantiene residuos hasta por 10 días y se elimina por orina.

Indicaciones y dosis. CERDOS: 45-90 ppm en el alimento.

AVES: 50 mg/kilogramo.

Efectos adversos. La administración de tres a cuatro veces la dosis terapéutica puede facilitar la aparición de signos de toxicosis aguda en pollos, la cual se caracteriza por depresión general del crecimiento, plumas erizadas, tendencia a sentarse y dificultad para caminar. Estos signos pueden continuar con ataxia y movimientos espasmódicos de la cabeza; los pollos afectados son incapaces de competir por comida y agua, y la mortalidad inicia cuando éstos son abrumados por otros pollos. En periodos más largos, hay regurgitación del contenido de granos, cianosis de cresta y barbilla, seguida de la muerte. El hígado puede verse pálido y friable con exudado gelatinoso.

Quinolinas

Estos fármacos desarrollan resistencia fácilmente. Una de las razones por las cuales continúan en el mercado es que las cepas sensibles al producto son dominantes sobre las resistentes.

Farmacodinámica

No se conoce por completo su mecanismo de acción como antiprotozoarios, pero se sabe que alteran la síntesis del DNA, inhibiendo el desarrollo del esporozoíto. El momento de máxima actividad de estos compuestos ocurre en el primer día de exposición a los coccidios.

Farmacocinética

Son compuestos prácticamente insolubles en agua. Esta característica limita su absorción y su efecto al aplicarse por VO. Últimamente han sido micronizadas, con lo que se ha mejorado su efecto. Su concentración tisular es muy baja, excepto en el hígado.

Efectos adversos

Se ha informado que las quinolonas destruyen selectivamente las células secretoras de insulina.

Tiempo de retiro

Se recomienda la suspensión del tratamiento en las aves tres a cinco días antes del sacrificio para no alcanzar los valores máximos permitidos de 1 a 2 ppm.

Bucoquinato

Farmacodinámica. Inhibe a la primera generación de esquizontes; esto interrumpe el ciclo del coccidio en el momento exacto en que penetra en las células intestinales del huésped.

Indicaciones y dosis. AVES: 75 ppm en el alimento de aves de corral y 100 ppm en el de aves de engorda.

Decoquinato

Su nombre químico es 6 etoxi-4-hidroxi-3-etil éster ácido quinolincarboxílico (fig. 23-41). Pertenece al grupo de las hidroxiquinolinas, también denominadas quinolonas o piridonas. Es un polvo color blanco cremoso, de sabor dulce, insoluble en agua y ligeramente soluble en etanol, metanol, cloroformo y acetona. Puede ser estable hasta por cuatro años bien almacenado.

Farmacodinámica. Interfiere en la síntesis del DNA al bloquear la sintetasa de timidina.

Farmacocinética. En bovinos, después de administrar el fármaco por vía IV, desaparece del plasma en las primeras horas y se elimina totalmente en 14 días.

Indicaciones y dosis. POLLOS DE ENGORDA: 27 a 30 ppm.

BOVINOS: actúa contra *Eimeria zuernii, E. bovis* y *Cryptosporidia sp.* en dosis de 0.5 a 1.5 mg/kg/4 días en el alimento.

OVINOS: actúa contra *Eimeria crandallis* y *E. ovinoidalis* en dosis de 0.5 a 1 mg/kilogramo.

CONEJOS: 6-25 mg/kg/día o 100 ppm en el alimento.

CERDOS: 60 ppm (y su potencia mejora al combinarse con amprolio).

CH_3 O N $(CH_2)_9$ O O CH_3 CH_3 OH O

Fig. 23-41. Fórmula estructural del decoquinato.

Es seguro, y tiene un margen de tolerancia de 10 veces la dosis indicada.

Efectos adversos. No provoca toxicosis a la dosis terapéutica e incluso después de haber sido administrado continuamente por más de 120 días.

Interacciones. En las combinaciones de coccidiostáticos que se realizan para mejorar su efecto, resalta la del decoquinato con lasalocida.

Tiempo de retiro. No requiere periodo de retiro.

Nequinato

Su nombre químico es 6-butil-1,4-dihidro-4-oxo-7-(fenilmetoxi)-3-ácido quinolínico carboxílico-metil-éster. *Eimeria tenella* desarrolla resistencia sólo después de seis pases.

Indicaciones y dosis. Pollos de engorda: 18 a 20 ppm de alimento o al 0.002 por ciento.

Pavos: 100 a 110 ppm.

Interacciones. Usualmente se combina con clopidol, con lo que aumenta el efecto contra coccidios resistentes. En pollos se administran de 8 a 10 mg/kg de esta mezcla.

Piridinoles

Clopidol

Se le conoce también como meticlorpindol o clopindol. Actúa sólo como coccidiostático. Su nombre químico es dicloro-2,6-dimetil-4-piridinol (fig. 23-42); tiene peso molecular de 192 Da y su fórmula condensada es $C_7H_7C_{12}NO$. Es prácticamente insoluble en agua. Estructuralmente se relaciona con la tiamina. Genera menos resistencia que otros anticoccidiales.

Farmacodinámica. Tiene actividad en la segunda generación de esquizogonios y gametogonios y detiene la esporulación. Las aves que reciben este fármaco desarrollan cierta inmunidad.

Indicaciones y dosis. Es útil como profiláctico en aves de corral, sobre todo en pollos de engorda, en los que actúa contra *Eimeria tenella, E. maxima, E. necatrix, E. brunetti, E. acervulina* y otras. Las dosis son:

Pollos de engorda: la dosis es de 125 ppm/5 días.

Gallinas de reemplazo: la misma dosis hasta las 18 semanas.

Conejos: es útil en conejos infectados con *Eimeria sp.*, sobre todo en la etapa de esporozoíto; se administra en dosis de 200 ppm.

La DL_{50} en ratas es de 18 g/kg por vía oral.

Efectos adversos. Ocasionalmente provoca inapetencia.

Interacciones. Se encuentra en combinación con metilbenzocuato, con el cual es útil para la prevención de la coccidiosis en pollos y pavos. Se ha informado el desarrollo rápido de resistencia a cada producto. También se encuentra en combinación con nequinato o con amprolio.

Tiempo de retiro. Es de al menos cinco días en todas las especies. No debe administrarse a gallinas ponedoras.

Derivados pirimídicos

Este grupo de fármacos se utiliza de manera cotidiana en la prevención y terapéutica de las coccidiosis en las diferentes especies.

Amprolio

Su nombre químico es 1-[(4-amino-2-propil-5-pirimidinil)metil]-2-cloruro de metilpiridinio;1-[(4-amino-2-propil-5-pirimidinil)metil]-2-cloruro de picolinio (fig. 23-43); tiene peso molecular de 278.8 Da y su fórmula condensada es $C_{14}H_{19}ClN_4$. Es un polvo blanquecino, soluble en agua, poco soluble en etanol, con pH de 2.5-3

Fig. 23-42. Fórmula estructural del clopidol.

Fig. 23-43. Fórmula estructural del amprolio.

e inodoro. Este fármaco fue introducido en 1961 y se ha usado de manera extensa en todo el mundo como uno de los coccidiostáticos más seguros, ya que al usarlo no produce efectos adversos. Su limitación principal es su espectro reducido y que genera resistencia. Cuando han aparecido cepas resistentes al amprolio, se ha demostrado que no es cruzada con los ionóforos. Al combinarse con otros fármacos, como las quinolonas o el etopabato, se obtienen resultados excelentes.

Farmacodinámica. Es un antagonista de la tiamina tan eficaz, que se emplea en forma experimental para provocar deficiencias de ésta en ovejas adultas y otras especies, por lo que se ha postulado que afecta a los coccidios al interferir en la actividad de la tiamina, inhibiendo la diferenciación de los merozoítos y la esporulación de los oocistos.

Farmacocinética. El fármaco se absorbe de modo eficaz por VO; se menciona que al administrar una dosis de 12-20 mg/kg VO en pollos, la máxima concentración sanguínea es de 9.5 y 26 ppm, respectivamente, las cuales se logran a las 4 h posdosificación. Se distribuye en todo el organismo, al grado que se ha visto que puede provocar aborto y signos neurológicos graves o al menos diarrea con sangre en bovinos. Al parecer se biotransforma por hidrólisis y se excreta rápidamente por transporte activo en riñón.

Indicaciones y dosis. Se emplea como profiláctico y terapéutico contra la coccidiosis.

Aves: la dosis es de 60-240 mg/L de agua de bebida, o bien 36-113 ppm en el alimento.

Bovinos: para el tratamiento de la coccidiosis por *E. bovis, E. zuernii, E. ellipsoidalis, E. alabamensis* y *E. auburnensis* se administran 20-25 mg/kg/4-5 días en el alimento. Como profiláctico se administran 5 mg/kg/21 días en el agua de bebida.

Ovinos y cabras: se utiliza como profiláctico contra la coccidiosis por *E. ovinoidalis, E. crandallis, E. bakuensis* y *E. parva* y la dosis es de 100-300 ppm/45 días en el alimento; además favorece la ganancia de peso. Para el tratamiento individual la dosis es de 50 mg/kg/4 días. Hasta el momento no existen fármacos eficaces en la quimioterapia y profilaxis de la criptosporidiosis pero puede administrarse amprolio, el cual reduce la cantidad de oocistos excretados.

Cerdos: se utiliza para el tratamiento de la coccidiosis provocada por *Eimeria deblieki, E. scabra, E. suis,* etc., y la dosis es de 20-25 mg/kg/4-5 días. Para el tratamiento de la isosporodosis (*I. suis*) la dosis es de 10-20 mg/kg/4-5 días por VO, con la cual se reduce la eliminación de oocistos. Se recomienda el tratamiento preventivo de las madres administrando 1 kg de premezcla/ton de alimento/7-10 días antes del parto y hasta dos días después de éste.

Equinos: se utiliza a razón de 10 mg/kg/5 días para el tratamiento de la coccidiosis, y aunque el trastorno es poco común, puede ser útil como preventivo en dosis de 60 mg/L de agua/3-4 semanas.

Perros: para el tratamiento de animales jóvenes e inmunodeprimidos con *Cystoisospora spp.* y *Arcocystis sp.*, la dosis de amprolio es de 10 mg/kg/4-5 días por vía oral.

Efectos adversos. El amprolio tiene un amplio margen de seguridad y puede administrarse hasta cinco veces la dosis terapéutica. Se han informado muertes de pollos cuando se les trata de manera continua con dosis de 0.025%. Este efecto es raro en tratamientos cortos. En la necropsia de aves hay petequias, hemorragia en el proventrículo y atrofia del bazo. Para evitar síntomas de la deficiencia de vitamina B_1 por el uso de este fármaco, se recomienda evitar dosificaciones que sobrepasen el 0.05% de amprolio a menos que se incremente la gravedad de la infección.

Interacciones. Generalmente el amprolio, se encuentra en combinación con etopabato y es útil en parvadas infestadas por coccidios de las especies *Eimeria tenella* y *E. acervulina* resistentes al amprolio. Se obtienen mejores resultados con el empleo de esta combinación antes o después del tratamiento con nicarbazina, robenidina, monensina o arprinocida. En ovinos puede utilizarse como profiláctico a razón de 62.5 mg/kg de amprolio con 3.2 mg/kg de etopabato durante 14 días. Ambos atacan la primera generación de esquizontes y evitan la diferenciación a merozoítos. También se encuentra combinado con sulfonamidas (sulfaquinoxalina), lo que también aumenta su espectro. Con clopidol, dinitolmida o robenidina los resultados han sido excelentes.

Tiempo de retiro. En pollo de engorda se recomienda un tiempo de retiro de cinco días, y para gallinas ponedoras, de al menos 10 días.

Diaveridina

Su nombre químico es (2,4-diamino-5,(3,4dimetoxibencil)pirimidina) (fig. 23-44). La diaveridina es un polvo blanco o cremoso sin olor ni sabor y poco soluble en agua.

Farmacodinámica. Bloquea el metabolismo del ácido fólico en el parásito.

Indicaciones y dosis. Aves: se utiliza para la prevención y tratamiento de la coccidiosis, aunque también posee actividad bacteriostática. El tratamiento se lleva a cabo en dos semanas y puede continuarse una o dos semanas más.

Fig. 23-44. Fórmula estructural de la diaveridina.

Fig. 23-45. Fórmula estructural del zoaleno.

Efectos adversos. Aunque la toxicidad es baja, debe evitarse la sobredosificación, por la posibilidad de aumentar los residuos en los tejidos animales, en especial porque aún no se conoce completamente la cinética de este fármaco.

Interacciones. Al combinarse con sulfaquinoxalina se logra un efecto secuencial al inhibir la utilización del ácido paraaminobenzoico (PABA), de lo cual resulta la inhibición del crecimiento de la mayor parte de los coccidios, pero queda un remanente de éstos que induce inmunidad. En pollos de engorda, se emplea la diaveridina en dosis de 0.0015% combinada con 0.085% de sulfaquinoxalina.

Benzamidas

Aklomida, nitromida y zoaleno son los principales fármacos de este grupo. Generalmente se encuentran en asociación con roxarsona o sulfanitran. El más utilizado es el zoaleno.

Zoaleno

Su nombre químico es 2-metil-3,5-dinitrobenzamida; 3,5-dinitro-o-toluamida (fig. 23-45); tiene peso molecular de 225 Da y su fórmula condensada es $C_8H_7N_3O_5$. También se le conoce como diniltomida y tiene actividad moderada contra la coccidiasis en pollos. Es un sólido amarillo cristalino relativamente soluble en agua; su solubilidad aumenta 10% en presencia de NaOH, alcohol, xileno o queroseno. Es un compuesto estable.

Farmacodinámica. Al parecer afecta al merozoíto al tercer día de la infección, aunque no se ha determinado con exactitud la forma en que esto sucede.

Farmacocinética. Después de administrar zoaleno en pollos, se metaboliza y une en alto porcentaje a los tejidos.

Indicaciones y dosis. Reduce la cantidad de oocistos excretados en los animales tratados, aunque no siempre de manera significativa, y se genera resistencia rápidamente.

Aves: se administra en el alimento a razón de 125 ppm y en pavos a razón de 125-187 ppm. No administrar en gallinas ponedoras; resulta eficaz en la ración para prevenir brotes de coccidiosis y en infecciones masivas por *Eimeria sp.* La resistencia puede ser notable si se utiliza constantemente.

Ovinos: para el tratamiento de la eimeriosis ovina se administra a razón de 50 mg/kg/4-5 días por vía oral.

Efectos adversos. Los resultados obtenidos en diferentes especies indican que es poco tóxico. En los pollos se puede observar depresión del crecimiento, ataxia, reducción de la conversión alimenticia, rigidez de cuello, tambaleo hacia abajo, vértigo y caída al excitarse. La mortalidad en las parvadas que muestran signos usualmente es alta y desaparecen con rapidez al retirar el fármaco. No se detectan lesiones en la necropsia.

Interacciones. Su empleo ha sido más beneficioso cuando se le combina con sulfas. Es compatible con antibióticos como penicilina, tetraciclina, bacitracina, estreptomicina, eritromicina, oleandomicina, nitrofuranos y ácido arsanílico.

Tiempo de retiro. Para pollo se requiere un tiempo de retiro mínimo de tres días.

Nitrofuranos

Estos fármacos se analizaron extensamente en otro apartado, por lo que en éste sólo se indican sus acciones como anticoccidiales. Tienen poca eficacia como coccidiostatos, además de tener un espectro estrecho, por lo que se emplean más por sus propiedades antibacterianas. Desarrollan rápidamente resistencia y por ello es necesario rotarlos.

Nitrofurazona

Indicaciones y dosis. Aves: puede ser útil en el tratamiento de enteritis bacterianas o coccidiosis, y se recomienda usar 80 ppm en el agua de bebida por no más de siete días. También puede administrarse en el alimento a razón de 550 ppm/7 días.

CERDOS: 0.05 a 0.08 por ciento.

Efectos adversos. Los síntomas de toxicosis aguda se manifiestan en las aves por depresión generalizada, plumaje esponjado e inquietud; puede haber movimientos incoordinados, convulsiones y muerte, la cual ocurre en un lapso de dos a tres días a partir de que se manifiestan los síntomas clínicos. Cuando hay toxicosis crónica, se observa depresión y decremento del apetito.

Interacciones. No debe combinarse con zoaleno, debido a que se incrementa la toxicidad.

Furazolidona

Sus características se encuentran en el apartado de nitrofuranos. No se absorbe bien por VO, lo que limita su toxicidad.

Indicaciones y dosis. PERROS: se usa en el tratamiento de coccidiosis y colitis por protozoarios, en dosis de 2.2 mg/kg, aunque se han utilizado dosis tan altas como 8-20 mg/kg por una semana sin efectos colaterales.

Interacciones. No debe usarse junto con zoaleno y amprolio, debido a que éstos inhiben las MAO, incrementando de modo colateral la toxicidad del nitrofurano.

Ionóforos monovalentes

Son fármacos utilizados como antiparasitarios con acción protozoacida, y algunos son útiles como promotores del crecimiento. Se obtienen a partir de la fermentación de *Streptomyces sp.*, lo que les confiere además una propiedad antibiótica. La palabra ionóforo significa "que lleva iones", y se refiere a su acción de ayudar a los iones, como el Na^+ y el K^+, a pasar a través de las membranas celulares.

Farmacodinámica

El mecanismo de acción del grupo de ionóforos es muy similar entre ellos, salvo algunas pequeñas diferencias, aunque su farmacocinética sí difiere.

- En general, alteran la permeabilidad de la membrana celular del microorganismo, facilitan el flujo de cationes monovalentes y polivalentes hacia el interior de la célula y provocan desbalances electrolíticos, elevando el K^+ extracelular y el Ca^{2+} intracelular. Este efecto obliga a consumir mucha energía para corregir el desequilibrio, con lo que se provoca la muerte bacteriana o de los protozoarios. Está demostrado que los ionóforos difieren entre sí por su afinidad hacia un determinado catión.
- Estimulan la glucólisis, y por tanto agotan las reservas energéticas del parásito.
- Reducen el consumo voluntario de alimento en bovinos, pero mantienen la ganancia de peso; es decir, mejoran la utilización de nutrimentos.
- Protegen contra la acidosis láctica ya que inhiben la proliferación de bacterias productoras de ácido láctico, como *Streptomyces bovis*, sin afectar a aquellas bacterias fermentadoras de este ácido. Se cree que estas bacterias tienen un cometido importante en la acidosis que se produce después de una sobrecarga de alimento a base de granos.

A continuación se enumeran algunos de los efectos de los ionóforos que favorecen el crecimiento:

1. Población bacteriana y de protozoarios: inhiben selectivamente las poblaciones de bacterias nocivas, sobre todo las grampositivas del rumen, incrementando la población de especies gramnegativas que producen propionato y succinato. Además, tienen un efecto bacteriostático que se relaciona íntimamente con sus efectos sobre el transporte iónico de la membrana. Disminuyen la población de algunos protozoarios ruminales. Es probable que la reducción de protozoarios aumente la disponibilidad de las proteínas de origen bacteriano. Disminuye la producción de metano, por los cambios en la población microbiana y de fermentación; hay incremento en la proporción relativa de ácido propiónico del rumen y reducción de ácido acético y butírico, ácidos que aumentan la utilización de nitrógeno, aunque no se sabe con certeza su mecanismo de acción.
2. Metabolismo y minerales: en 1988, Armstrong y Spears aplicaron monensina y lasalocida por vía IV a novillos con dietas especiales y obtuvieron los siguientes resultados:
   a) En el grupo que recibió monensina las concentraciones séricas de Mg, K y P disminuyeron, y la concentración sérica de glucosa y ácidos grasos libres aumentó. La insulina plasmática se incrementó, con lo que se sugiere que el fármaco reduce los requerimientos energéticos de mantenimiento de los rumiantes.
   b) El grupo con lasalocida no tuvo cambios séricos de metabolitos y hormonas.
3. Absorción y retención de minerales: alteran la absorción y retención de minerales en los rumiantes. Los efectos de la monensina y la lasalocida son similares. Sin embargo, algunos autores refieren que la excreción urinaria de Na se incrementa con monensina y disminuye con lasalocida. Además, se han realizado estudios en los que se adiciona Na o K, con los siguientes resultados:
   a) Se redujo la producción de metano en novillos alimentados con una dieta que contenía 70% de maíz quebrado, cuando se adicionó Na a dietas suplementadas con monensina.

b) En los novillos que recibieron suplemento a base de lasalocida, con dietas adicionadas con K, se observó un incremento de metano, mientras que éste disminuyó en el grupo que recibía monensina adicional.

Efectos adversos

Con un mezclado incorrecto en el alimento se puede provocar toxicosis. La dosis necesaria para esto varía entre las especies; los más sensibles son los equinos, y los más resistentes, los pollos. Los ionóforos monovalentes causan daños en varios tipos de células, y usualmente las más afectadas son las células musculoesqueléticas y cardiacas.

Los signos de toxicosis son similares en todas las especies, pero sólo se manifiestan cuando se sobredosifican o se combinan con otros fármacos de uso común en la terapéutica, como cloranfenicol y tiamulina, que pueden inhibir enzimas que participan en el metabolismo de los ionóforos, evitando su depuración normal. Los signos que se observan son anorexia, depresión, debilidad muscular de las piernas, ataxia, inapetencia, dificultad para respirar, intolerancia al ejercicio y diarrea. Existen otros daños cuyo tipo y gravedad varían con la especie, los cuales se describen a continuación:

Bovinos: temblores musculares y lesiones cardiacas, los cuales pueden ser de curso agudo (algunos días después de la ingestión de ionóforos) o de curso crónico (tres a cuatro meses después del tratamiento).

Pollos: anorexia, diarrea, somnolencia y extrema debilidad; los animales permanecen echados con las piernas extendidas hacia atrás. En caso de sobredosis disminuye la conversión alimenticia, baja la producción de huevo y aumenta la mortalidad en la parvada. En caso de una sobredosis grave se produce parálisis y muerte.

Pavos: convulsiones, disminución del apetito, somnolencia, parálisis flácida, debilidad de piernas, letargo, jadeo y exceso de sed.

Caballos: anorexia, arritmias, fallas cardiacas (pueden ser de curso agudo), cólicos, poliuria, anuria u oliguria, intranquilidad, sudación, disnea, ataxia progresiva y recumbencia. Al igual que los anteriores, estos signos se incrementan al aumentar la dosis del fármaco, pero debe considerarse que esta especie es la más sensible a los efectos tóxicos de los ionóforos.

Cerdos: coma, somnolencia, fiebre y postración.

Ovinos: se presenta anorexia (cuando las dosis son bajas ocurre a las 48 h), depresión, dolor abdominal, descenso de la eficiencia alimenticia, debilidad muscular, atrofia e incoordinación de miembros posteriores, letargo, temblores musculares, resistencia al movimiento, marcha torpe (que puede durar hasta tres meses), aumento de frecuencia cardiaca, mioglobinuria y diarrea (después de 24 h de la administración). En caso de dosis excesivas, hay disnea y ataxia que pueden causar la muerte.

Perros: cardiomiopatía, ptialismo, debilidad muscular intensa, midriasis y pérdida de peso. Los perros, gallinas y pavos menores de 10 semanas de edad no deben recibir tratamientos con ionóforos.

Ratas y ratones: debilidad de piernas. Los ionóforos más tóxicos en estas especies son en orden decreciente salinomicina > lasalocida > narasina > semduramicina > maduramicina.

Conejos: debilidad de piernas y opistótonos.

Tratamiento y prevención de efectos adversos

No existe un antídoto específico para revertir los efectos tóxicos de los ionóforos, pero puede manejarse el siguiente tratamiento de sostén:

1. Administración de soluciones por vía IV.
2. Suplementación de K^+, cuando exista hipopotasemia.
3. Aunque no se ha establecido la seguridad y eficacia de una terapia específica para tratar la toxicosis por ionóforos, se menciona que la administración de aceite mineral, carbón mineral o carbón activado puede ayudar a disminuir la absorción. El carbón y el aceite mineral no deben administrarse juntos.
4. Es importante la dosificación adecuada y seguir las indicaciones técnicas del fabricante, ya que puede incrementarse la lipoperoxidación de las grasas en cerdos o bovinos; para evitar esos casos se aplica un tratamiento previo con selenio y vitamina E.
5. Cuando se administra tiamulina + monensina hay signos graves de toxicosis en pollos, pero cuando se administra tiamulina + lasalocida no hay efectos adversos.
6. En general la recuperación después de la intoxicación puede prolongarse hasta por meses, y requiere cuidados médicos.

Monensina

La monensina se obtiene de la fermentación de *Streptomyces cinnamonensis* y pertenece al grupo de compuestos ionóforos carboxílicos o polietanos. Su nombre químico es 2-[5-etiltetrahidro-5-[tetrahidro-3-metil-5-[tetrahidro-6-hidroxi-6-(hidroximetil)-3,5-dimetil-2H-pirano-2-il]-2-furil]-2-furil]-9-hidroxi-β-metoxi-α,γ,2,8-tetrametil-1,6-dioxaspiro[4.5]decano-7-ácido butírico (fig. 23-46). Tiene peso molecular de 670.9 Da y su fórmula con-

Fig. 23-46. Fórmula estructural de la monensina.

densada es $C_{36}H_{62}O_{11}$. Es muy estable en medios alcalinos. Es poco soluble en agua, soluble en hidrocarburos y muy soluble en solventes orgánicos. La premezcla de monensina puede contener agentes como bentonita, carboximetilcelulosa, caolín y sulfonato de lignina. Se puede utilizar como antibacteriano, antimicótico, coccidiostático y promotor del crecimiento en forma de aditivo alimenticio.

Farmacodinámica. Es muy eficaz durante el primer y segundo días del inicio de la infección. Parece ser que luego de que los esporocistos penetran en la célula del huésped, sufren cambios metabólicos que los hacen sensibles al ingreso del fármaco, manifestando un proceso de vacuolización semejante a la hinchazón. El efecto ocurre básicamente sobre la membrana mitocondrial, y con esta acción se evita que se genere gran número de esporozoítos que emergen a partir de los esporocistos y que podrían haber llegado a la reproducción sexual. Es factible que parte del fármaco no se absorba y permanezca en la luz intestinal, lo que afecta a los merozoítos que aún no infectan células de la mucosa intestinal, por lo que se localizan en forma extracelular; con todo esto se reduce notablemente la producción de oocistos, que constituyen la fase infectante de los coccidios.

La monensina en particular es uno de los ionóforos monovalentes más eficaces para transportar sodio al interior de las células, y estudios recientes sugieren que este incremento estimula la expulsión del coccidio; en esta situación y al resistirse, el parásito incrementa su consumo energético para neutralizar los efectos de la monensina y con ello disminuye su capacidad de penetrar en las células epiteliales, por lo que se impide el inicio de la infección. Además, los parásitos consumen energía para corregir el desequilibrio y no para la reproducción, por lo que mueren rápidamente.

Farmacocinética. Cuando la monensina se administra por VO, se absorbe 40-50% de la dosis y tiene un Vd bajo. Aun cuando se administren dosis elevadas, no se acumula en los tejidos. Después de cuatro a seis días de administrarla con el alimento para pollos a razón de 30 ppm, se puede encontrar una concentración de 0.5 ppm en hígado y 2 ppm en grasa, riñón y músculo. Alrededor de 67% de la monensina encontrada en tejido adiposo corresponde al compuesto original. En bovinos, después de administrar 110 ppb/5 días por VO, se encontraron en el hígado 0.21-0.59 ppm y 0.025 ppm en grasa, corazón, riñón y músculo. Se metaboliza rápidamente en el hígado por oxidación y se convierte en numerosos metabolitos, menos activos que el compuesto original. La porción que no se absorbe no se metaboliza y se elimina rápidamente por heces; la porción de fármaco que sí se absorbió se elimina en la orina. En los novillos no se absorbe en las vías digestivas.

Indicaciones y dosis. Es activa contra toxoplasmas y coccidios, aunque algunos han desarrollado resistencia. Su espectro también incluye bacterias grampositivas, *Serpulina hyodysenteriae* y *Campylobacter sp.*

La premezcla no debe administrarse sin diluir, y se recomienda un paso intermedio de mezclado para asegurar la uniformidad.

a) **Como profiláctico:** no se eliminan todos los coccidios, lo que facilita el desarrollo de inmunidad. Se administra en premezcla en las siguientes especies:

Bovinos: 100-360 mg/becerro/día, para prevenir la coccidiosis por *Eimeria bovis* y *Eimeria zuernii*; se aplica antes que los animales puedan infectarse o entren en contacto con las eimerias.

Aves: 90-120 ppm en el alimento, y puede administrarse en pollos de engorda y de reemplazo desde el primer día de nacidos y hasta las 16 semanas de edad. Es útil contra *E. acervulina, E. brunetti, E. maxima, E. mivati, E. mitis, E. necatrix* y *E. tenella.* Puede provocar disminución en la tasa de crecimiento en aves que no están expuestas a coccidios y que son tratadas con monensina.

Pavos en crecimiento: es útil contra *E. adenoeides [E. dispersa], E. gallopavonis* y *E. meleagrimitis* en dosis de 70-90 ppm.

CODORNICES: es útil contra *Eimeria dispersa* y *E. lettyae* en dosis de 73 ppm; puede administrarse desde el primer día de edad.

CABRAS: es útil en dosis de 20 ppm contra *E. crandallis, E. christenseni* y *E. ninakohlyakimovae.*

OVINOS: se recomienda como profiláctico en corderos desde la cuarta semana de edad a razón de 10-30 ppm en el pienso o individualmente por VO a razón de 1 mg/kilogramo.

b) Contra coccidiosis

BOVINOS: administrar 1 ppm/día/10 días en brotes ya establecidos.

AVES: en pollos de engorda administrar 60-120 ppm a la cuarta o quinta semanas de edad y dosis de 60-90 ppm en la sexta y séptima semanas de edad.

CONEJOS: 50 ppm en el alimento.

c) Contra timpanismo

BOVINOS: 100 mg/kilogramo.

d) Como profiláctico contra enfisema y edema pulmonar

BOVINOS: es útil en la prevención de enfisema y edema pulmonares agudos en dosis de 10-50 mg/kg/día, pero cabe señalar que no ha sido comprobada la seguridad y eficacia de este uso.

e) Contra ectoparásitos

BOVINOS: afecta notablemente a la mosca del cuerno y a *Musca autumnalis* de la cara; ambas moscas requieren de heces frescas para desarrollarse y de secreciones de las mucosas, sobre todo de los ojos, y predisponen a infestaciones por *Thelazia sp.* Una dosis 200 mg/animal/día reduce 80-85% de las pupas.

f) Efectos en la reproducción

VAQUILLAS: se ha determinado que aquellas suplementadas con monensina alcanzan la pubertad de manera temprana. Esto se debe a la relación que existe entre la producción de ácidos grasos volátiles en el rumen y la secreción y síntesis de hormonas reproductivas.

Las DL_{50} son: pollos, 200 mg/kg; caballos, 2-3 mg/kg; cerdos, 17 mg/kg; ovinos, 12 mg/kg; y cabras, 26 mg/kilogramo.

Efectos adversos. Debido a que existe gran variación en el grado de toxicidad y a que es específica de especie, las raciones medicadas se deben administrar únicamente a los animales que lo requieran.

BOVINOS: puede disminuir la GDP (ganancia diaria de peso) si se exceden las dosis indicadas. Es posible que los valores séricos de Ca^{2+}, K^+ y Na^+ aumenten durante el tratamiento con monensina.

VACAS Y CABRAS: la concentración de glucosa plasmática puede aumentar.

VACAS, CABRAS Y OVEJAS: pueden disminuir los valores de urea y nitrógeno sanguíneos.

CABRAS: puede disminuir la concentración de Mg^{2+} sérico.

Hay casos en que se debe considerar la toxicidad de la monensina y mejor utilizar lasalocida, que es cinco a 10 veces menos tóxica. Para evitar intoxicaciones, la monensina se dosifica gradualmente. Si se administra vitamina E por vía IM después de que han ocurrido signos de intoxicación por monensina o tiamulina, se reduce el daño en el músculo esquelético, pero no la gravedad de los signos clínicos sistémicos.

Interacciones. Cuando se administra monensina junto con tiamulina causa signos graves de intoxicación en pollos. El uso de digitálicos en combinación con monensina causa intoxicación en las células del miocardio. También es tóxica la mezcla de monensina con alimento que contenga nitratos en elevadas concentraciones.

La administración de monensina con cloranfenicol, eritromicina, sulfaquinoxalina, sulfamidina, sulfadimetoxina, oleandomicina y sulfaclorpirazina provoca temblores musculares, inapetencia, ataxia, dificultad para respirar, cianosis y depresión.

A veces se encuentra en combinación con aureomicina, con lo cual aumenta su potencia y se administra a razón de 30 ppm de monensina por 10 ppm de aureomicina durante 56 días.

Tiempo de retiro. La monensina tiene distribución variable hacia leche y se recomienda no utilizarla en vacas productoras. No se debe utilizar en gallinas de postura y pavos adultos.

En bovinos de carne se han llegado a utilizar dosis hasta de 500 mg/animal/día y no se han detectado residuos en pruebas con sensibilidad de 0.05 partes/10^6, por lo que el tiempo de retiro de la monensina es de 0 días cuando no se exceden las siguientes dosis: 360-400 ppm en bovinos, 20 ppm en cabras, 110 ppm en pollos, 90 ppm en pavos y 73 ppm en codornices.

En aves, cuando se administra a una dosis máxima de 125 ppm el tiempo de retiro es de cinco días.

Maduramicina

La maduramicina es un antibiótico poliéter monoglucósido producido por *Streptomyces actinamedura yumaense*, e introducido en medicina veterinaria como anticoccidial en 1984. Su nombre químico es (3R,4S,5S,6R,7S,22S)-23,27-didesmetoxi-2,6,22-tridesmetil-11-O-desmetil-22-[(2,6-didesoxi-3,4-di-O-metil-B-L-arabino-hexopiranosil)oxio]-6-metoxilnomicina A monoamonio (fig. 23-47). Tiene peso molecular de 934 Da y su fórmula condensada es $C_{47}H_{83}NO_{17}$. Se utiliza en forma de sal amónica. Es un polvo blanco cristalino, insoluble en agua pero soluble en la mayoría de los solventes orgánicos. En otros países se le conoce como prinicina de amonio.

Farmacodinámica. La maduramicina es un antibiótico activo durante las primeras fases del ciclo de vida de los coccidios, cuando se forman los trofozoítos a partir de los esporocistos y en la primera generación de esquizontes. Afecta el transporte de cationes a través de las membranas. Los iones monovalentes, como Na^+ y K^+, son transportados por el antibiótico al interior del parásito, ocasionando desequilibrios iónicos en el interior de la célula. Cuando se usa en la dosis adecuada, produce un trastorno en la función de la membrana del parásito que no afecta a la célula huésped. Esta alteración distorsiona el metabolismo del parásito y ocasiona finalmente su muerte. Es un producto con efecto coccidiocida.

Farmacocinética. Cuando el fármaco se administra por VO se absorbe rápidamente.

Indicaciones y dosis. No se debe administrar sin diluir y se debe mezclar perfectamente, para lo cual se recomienda un paso intermedio de mezclado para asegurar una distribución uniforme. Si se administra sin estar previamente diluida puede provocar intoxicación.

Pollos: está indicada en la prevención de coccidiosis causadas por *Eimeria acervulina, E. brunetti, E. maxima, E. mitis, E. mivati, E. necatrix, E. tenella, E. meleagrimitis* y *E. meleagridis*. La dosis en pollos de engorda es de 5-10 ppm en el alimento. Con sólo 5 ppm en la ración se reducen las lesiones causadas por coccidios, con lo que aumenta el peso y mejora la eficacia alimenticia en pollos infectados con una o más especies de eimerias.

Efectos adversos. La maduramicina comparte los efectos secundarios de los demás ionóforos, aunque por la dosificación de tan sólo 5 ppm tiende a ser mejor tolerada. Tiene un margen de seguridad muy estrecho, y si se administra una dosis >6 ppm a pollos que no están expuestos a coccidios se presenta el autoconsumo de plumas y una reducción en la tasa de crecimiento y en la eficiencia alimenticia.

Interacciones. Es compatible con varios promotores del crecimiento y agentes terapéuticos cuando se usa en las cantidades recomendadas. En dosis de 5 ppm en agua de bebida puede ser compatible con la tiamulina, con la que la mayoría de los ionóforos incrementa su toxicidad.

Tiempo de retiro. No debe utilizarse en gallinas de postura o progenitoras. Cuando se utiliza la premezcla de maduramicina en pollos y pavos de engorda, se establece un tiempo de retiro de cinco días.

OCH3 OCH3 CH3 HO OCH3 OCH3 CH3 O H CH3 OH COO⁻ NH4+ ...

Fig. 23-47. Fórmula estructural de la maduramicina.

Narasina

La narasina es un ionóforo poliéter derivado del ácido monocarboxílico. Se obtiene a partir de una cepa de *Streptomyces aureofaciens.* Su nombre químico es (4S)-4-metilsalinomicina (fig. 23-48). Tiene peso molecular de 765 Da y su fórmula condensada es $C_{43}H_{72}O_{11}$. Es un polvo blanco inodoro, insoluble en agua pero soluble en casi todos los solventes orgánicos. Es eficaz contra algunas bacterias grampositivas y algunas gramnegativas anaerobias, aunque su uso no se encausa en esta línea.

Farmacodinámica. La narasina produce inflamación y abultamiento de los esporozoítos de manera muy semejante a como lo hacen otros ionóforos. También causa alteraciones en el parásito con efecto letal en su mecanismo osmorregulador. La narasina se acumula en los esporozoítos localizados fuera de la célula; este efecto es independiente del que se presenta cuando los esporozoítos se encuentran dentro de la célula en el huésped.

Farmacocinética. La narasina y sus metabolitos hidroxilados, después de su administración por VO durante cinco días, pueden encontrarse en los siguientes órganos: hígado > grasa > piel > riñón > músculo. Al metabolizarse se producen cinco diferentes compuestos hidroxilados.

Indicaciones y dosis. No se debe administrar sin diluir y hay que mezclarla perfectamente. Para asegurar su distribución uniforme se recomienda un paso intermedio de mezclado.

La narasina es un ionóforo que en dosis de 70 ppm es muy eficaz, e incluso superior a la salinomicina en algunas pruebas. También reduce la mortalidad y el consumo de alimento y mejora la ganancia de peso de las aves tratadas.

Pollos: la premezcla se utiliza como profiláctica en casos de coccidiasis por *Eimeria acervulina, E. brunetti, E. maxima, E. mivati, E. mitis, E. necatrix* y *E. tenella*; se recomiendan dosis de 54-72 ppm. La dosis debe elegirse con base en el grado de exposición al agente, el medio y las condiciones de manejo.

Efectos adversos. No se recomienda administrarla en aves de postura porque deprime la producción intensamente. En pollos de engorda, reduce en grado considerable el crecimiento cuando se sobrepasa la dosis terapéutica. En aves que no estén expuestas a coccidios puede provocar disminución de la ganancia de peso si se administra una dosis >70 ppm.

Cuando se administra a conejas una dosis de 1.8 ppm durante los días seis a 18 de la gestación, o a ratas a razón de 30 ppm en el alimento, no produce teratogenicidad.

Interacciones. Las aves que estén consumiendo narasina no se deben tratar con productos que tengan tiamulina o troleandomicina, porque se incrementa su toxicidad.

Tiempo de retiro. En pollos de engorda el tiempo de retiro es de tres a cinco días y aplica cuando la concentración utilizada no excede 72 ppm. No se debe utilizar en gallinas de postura.

Salinomicina

Es un ionóforo poliéter producido por *Streptomyces albus.* Se comercializó por primera vez en Japón a fines del decenio de 1970. Tiene peso molecular de 751 Da y su fórmula condensada es $C_{42}H_{70}O_{11}$. En la figura 23-49 se presenta su fórmula estructural.

Farmacocinética. La salinomicina tiene gran afinidad hacia los depósitos de grasa y hacia la yema de huevo. Al realizar mediciones en diferentes órganos y tejidos de pollos a los que se administró salinomicina a razón de 60 ppm/14 días, se encontró el fármaco en el siguiente orden: yema de huevo 2 ppm; ovario 0.5 ppm; grasa subcutánea 0.1 ppm; albúmina de huevo 0.09 ppm; hígado 0.01 ppm; riñón 0.03 ppm y finalmente pechuga y muslo <0.005 ppm.

Indicaciones y dosis. No se debe administrar sin diluir y se debe mezclar perfectamente. Se recomienda un paso intermedio de mezclado para asegurar su distribución uniforme.

Fig. 23-48. Fórmula estructural de la narasina.

Fig. 23-49. Fórmula estructural de la salinomicina.

Pollos de engorda: como profiláctico contra *E. acervulina, E. brunetti, E. maxima, E. mivati, E. mitis, E. necatrix* y *E. tenella*, en forma de premezcla en dosis de 40-60 ppm. Se ha demostrado que la salinomicina tiene eficacia superior al 90% en el control de *E. maxima*.

También tiene cierta actividad contra las bacterias grampositivas, como *Clostridium sp.*, causante de enteritis necrótica.

Efectos adversos. Se ha informado sobre aspectos indeseables de la salinomicina, con un margen de seguridad bajo y variable, por lo que cualquier error en molinos o mezcladoras puede poner en peligro a los pollos u otros animales que reciban el alimento medicado. En pollos las sobredosis causan una parálisis que se conoce como síndrome del ave caída, de la cual los animales afectados pueden recuperarse o no.

Algunas veces también hay problemas en el desarrollo de las plumas en aves que reciben ciertos ionóforos, y por ello se sospecha que hay interacción con los aminoácidos azufrados, que son necesarios para el crecimiento de las plumas, aunque a la fecha no se ha explicado esta interacción. Otros factores genéticos y las formulaciones alimenticias deficientes también contribuyen a este problema.

En bovinos se ve afectado principalmente el músculo esquelético. Se considera que dentro del grupo de los ionóforos, la salinomicina es la menos tóxica y la maduramicina la más tóxica.

Interacciones. La administración de salinomicina con cloranfenicol, eritromicina, sulfaquinoxalina, sulfamidina, sulfadimetoxina, oleandomicina y sulfaclorpirazina provoca temblores musculares, inapetencia, ataxia, dificultad para respirar, cianosis y depresión.

Tiempo de retiro. En pollo de engorda se requieren cinco días de retiro. Algunos estudios realizados en gallinas de postura han demostrado que la salinomicina tiende a acumularse en la yema del huevo, y se pueden encontrar residuos hasta ocho días después de concluido el tratamiento.

Semduramicina

La semduramicina es un nuevo ionóforo poliéter con características similares a las de sus congéneres, producido por *Actinomadura roseorufa*; se comercializa en forma de sal sódica. Ha mostrado alta eficacia para eliminar *Eimeria tenella* en pollos en engorda, y parece ser que su eficacia se basa en su forma de actuar contra los coccidios en las diferentes etapas de su desarrollo. Su nombre químico es [3R,4S,5S,6R,7S,22S(2S, 5S,6R)]-23,27-dimetoxi-2,6,22-tridimetil-5,11-di-O-dimetil-6-metoxi-22-[(tetrahidro-5-metoxi-6-metil-2H-pirano-2-il)-oxi]ionomicina A (fig. 23-50). Tiene peso molecular de 873 Da y su fórmula condensada es $C_{45}H_{76}O_{16}$.

Indicaciones y dosis. Pollos: se ha demostrado que la salinomicina y la semduramicina tienen eficacia superior al 90% en el control de *E. maxima*, y que una concentración de 25 ppm es más efectiva que cuando se dosifican 66 ppm. Se recomienda la premezcla para la prevención de la coccidiosis por *E. acervulina, E. brunetti, E. maxima, E. mivati, E. mitis, E. necatrix* y *E. tenella*, en dosis de 25 ppm.

Efectos adversos. El fármaco es nuevo y se requiere experiencia clínica para evaluar con certeza la toxicidad, aunque se puede suponer que es muy similar a la de sus congéneres.

En pollos, al administrar 50-75 ppm de semduramicina en el alimento durante >28 días, se puede provocar disminución del consumo de alimento y de la ganancia de peso, y en algunas aves adultas se mantiene un plumaje juvenil o delgado.

Tiempo de retiro. En pollos es de cinco días, y aplica cuando se administran 25 ppm. No debe utilizarse en gallinas de postura.

Ionóforos divalentes

Lasalocida

La lasalocida es un antibiótico ionóforo divalente obtenido de la fermentación de *Streptomyces lasaliensis*. Su nombre químico es 3-metil-6[7-etil-4-hidroxi-3,5-dimetil-6-oxo-7-[5-etil-3-metil-5-(5-etil-5-hidroxi-metil-2-tetrahidropiranil)-2-tetrahidrofuril]heptil] ácido salicílico (fig. 23-51). Tiene peso molecular de 590 Da

Fig. 23-50. Fórmula estructural de la semduramicina.

y su fórmula condensada es $C_{34}H_{54}O_8$. La lasalocida es un producto en forma de cristales incoloros, soluble en solventes orgánicos e insoluble en agua; sólo la sal sódica es hidrosoluble.

Farmacodinámica. Muestra afinidad por los iones Na^+ y K^+, por lo que altera la permeabilidad de la membrana. Existe una pequeña variación en cuanto a su selectividad por los diversos iones, lo que sugiere una leve diferencia en la forma de actuar, en comparación con la de los ionóforos monovalentes.

Farmacocinética. Se administra básicamente por VO, desde donde se absorbe de manera errática; tiene Vd bajo; se metaboliza en el hígado por desmetilación y descarboxilación; se excreta por vía biliar y poco a través de la orina. Los rumiantes al parecer absorben sólo 50% de la dosis administrada, mientras que las especies monogástricas la absorben casi en su totalidad.

Indicaciones y dosis. Tiene amplio espectro contra los coccidios y se utiliza extensamente en pollos en engorda, pavos, ovinos, bovinos y porcinos.

Pollos de engorda: una dosis de 125 ppm es útil en la prevención de la coccidiosis por *E. acervulina, E. brunetti, E. maxima, E. mivati, E. mitis, E. necatrix* y *E. tenella*. Para establecer la dosis debe tomarse en cuenta la gravedad de la exposición al agente patógeno. Las temperaturas altas y la privación de agua exacerban la toxicidad en pollos cuando se administra lasalocida. La dosis DL_{50} en pollos es de 71.5 mg/kilogramo.

Pavos: puede ser útil en el tratamiento de la coccidiosis en dosis de 110-120 ppm en el alimento.

Ovinos: para el tratamiento y prevención de la coccidiosis por *E. crandallis, E. intricata, E. ovina* y *E. ovinoidalis*, se recomiendan 15-70 mg/kg. Como profiláctico en corderos la dosis es de 100 mg/kg de pienso/100 días.

Fig. 23-51. Fórmula estructural de la lasalocida.

Bovinos: para el tratamiento profiláctico de becerros expuestos a *Eimeria bovis* o *E. zuernii*, se recomiendan 100-350 mg/animal con peso <360 kg/día/6 semanas en el alimento. En bovinos se recomienda administrar una dosis total de 0.66 mg/kg para la prevención y tratamiento del timpanismo causado por consumo de grano.

Cerdos: la dosis es de 100-150 mg/kg de alimento.

Efectos adversos. Aparecen cuando se exceden las dosis terapéuticas de lasalocida; debe observarse detenidamente a los animales que reciben suplemento con el producto.

En pollos en engorda, se indica que puede ocurrir debilidad de las patas y aumento del consumo y la excreción de agua, a lo que se ha llamado "cama de agua", que se controla con el manejo de la dieta. Las concentraciones séricas de Ca, K y Na pueden aumentar durante el tratamiento con lasalocida.

En ovinos que reciben lasalocida puede aumentar la albúmina sérica y disminuyen los valores de urea y nitrógeno sanguíneos, así como de las enzimas aminotransferasa de aspartato sérica y β-hidroxibutirato plasmática.

Interacciones. Para efecto anticoccidial puede combinarse con tiamulina. También se utiliza como preventiva junto con robenidina o salinomicina.

Tiempo de retiro. No está permitido el uso de lasalocida en becerros para consumo. No debe utilizarse en vacas lecheras y animales en etapa de crecimiento.

La lasalocida no requiere de tiempo de retiro cuando se administran las siguientes dosis: 360 mg en bovinos, 70 mg en ovinos y 125 ppm de alimento en pollos. Cuando se administra una dosis de 125 ppm se requieren cinco días de retiro.

Derivados de la guanidina

Robenidina

La robenidina es un derivado sintético de la guanidina. Su nombre químico es bis[(4-clorofenil)metilen]dihidrácido carbonimídico; 1,3-bis[(*p*-clorobenziliden)amino]guanidina (fig. 23-52). Tiene peso molecular de 334.2 Da y su fórmula condensada es $C_{15}H_{13}Cl_2N_5$. Existe la sal clorhidrato. Es un sólido de color marfil que se oscurece cuando se expone a la luz pero sin perder sus propiedades farmacológicas, ya que sólo se descompone a 289-290°C (temperatura cercana a la de fusión). Es insoluble en agua, poco soluble en alcohol metílico o etílico y soluble en cloroformo, dimetilformamida y sulfóxido de dimetilo.

Fig. 23-52. Fórmula estructural de la robenidina.

Farmacodinámica. La robenidina tiene doble efecto: primero actúa como coccidiostático por inhibir el desarrollo de la primera generación de esquizontes y puede además ser coccidicida, al exterminar la segunda generación de esquizontes y merozoítos; existe, por añadidura, un posible efecto sobre los gametogonios. Su acción máxima se obtiene en el segundo día del ciclo de los coccidios.

Indicaciones y dosis. Entre las ventajas de la robenidina está su carácter de coccidiostático y coccidicida, por lo que permite el desarrollo de inmunidad. Al parecer no genera resistencia cruzada con otros anticoccidiales ni induce resistencias fácilmente. La robenidina continúa usándose en programas secuenciales antes o después de administrar nicarbazina, arprinocida, amprolio con etopabato, clopidol más metilbenzocuato e ionóforos.

Aves: es un agente anticoccidial de amplio espectro utilizado en pollos asaderos.

Pollos de engorda y pavos: se administra a razón de 33 ppm en el alimento.

Gallinas y gansos: 20-30 ppm. La DL_{50} en pollos es de 450 a 660 mg/kg por VO. Por tanto, existe un amplio margen de seguridad para la robenidina a la concentración requerida para la actividad anticoccidial.

Otros: en conejos, pavos y otros animales, se ha comprobado que es sumamente eficaz contra todas las especies de *Eimeria* de importancia económica.

Conejos: 50-60 ppm.

Ratas y ratones: 50-70 ppm.

Gatos: 20-25 ppm.

Efectos adversos. Los efectos tóxicos se caracterizan por incremento en la cuantificación de células sanguíneas y β-globulinas séricas, además de disminución de la ganancia de peso.

Interacciones. Es compatible con clortetraciclina, bacitracina, roxarsona y etopabato. Se recomienda su empleo asociado con vitaminas A y K, en particular en pollos de siete a 12 días. Se ha demostrado que la robenidina sigue siendo útil en presencia de aureomicina, penicilina, estreptomicina, ácido arsanílico y furazolidona.

La robenidina puede administrarse como preventivo a razón de 12-15 mg/kg junto con lasalocida (100 mg/kg) por 100 días en el alimento. No debe formularse con bentonita.

Tiempo de retiro. Debido a que los metabolitos confieren un sabor desagradable a la carne y al huevo, se recomienda un tiempo de retiro mínimo de cinco días.

Carbanilidas

Este grupo está representado por nicarbazina e imidocarb.

Nicarbazina

Este compuesto está constituido por dos fracciones: la 4,4'-dinitrocarbanilida y la 2-hidroxi-4,6-dimetilpirimidina. Es un polvo amarillento, inodoro y estable. Es termoestable y la humedad no lo afecta. La nicarbazina salió al mercado como el primer anticoccidial de amplio espectro. Tiene peso molecular de 426 Da y su fórmula condensada es $C_{19}H_{18}N_6O_6$. Es insoluble en agua.

Farmacodinámica. Destruye los coccidios en la segunda etapa de esquizonte y reduce en grado considerable la producción de oocistos.

Farmacocinética. Se absorbe bien por VO y se distribuye en todo el organismo de manera rápida y eficaz; se separa en sus dos componentes originales, y se ha demostrado que la 2-hidroxi-4,6-dimetilpirimidina se absorbe, metaboliza y elimina más rápido que el otro componente.

Indicaciones y dosis. Se emplea para prevenir la coccidiosis aguda. Debe verificarse que la concentración sea la recomendada, ya que es un compuesto más tóxico que el promedio de los anticoccidiales. Existe poca resistencia. Tomando en cuenta algunos problemas con el uso de ionóforos, se concluye que es altamente recomendable adoptar un sistema de medicación secuencial, utilizando un producto para inicio y otro para crecimiento y finalización; por ejemplo, la nicarbazina seguida de un ionóforo, amprolio más etopabato, robenidina o arprinocida.

Aves: se administra en pollos a razón de 100-125 ppm en el alimento para tratar la coccidiosis intestinal. No se debe administrar a gallinas ponedoras, debido a que disminuye la postura y viabilidad.

Conejos: se administran 200 ppm.

Efectos adversos. Existe susceptibilidad por especie, y en el caso de los bovinos, una dosis de 10 mg/kg resulta letal. Los pollos afectados se observan débiles, decaídos, con reducción de postura y del tamaño del huevo, despigmentación del cascarón y decremento de la incubabilidad. La nicarbazina es tóxica para ponedoras; reduce la fertilidad del huevo, mancha las yemas y disminuye la cantidad de huevo producido. En pollos de engorda, deprime el crecimiento y favorece el estrés calórico, con lo que aumenta la mortalidad cuando la temperatura ambiental es cercana a 36.7°C. No se recomienda administrarla en la etapa de crecimiento, debido a que tiene un efecto supresor sobre éste.

Interacciones. Es compatible con otros productos como la halofuginona y el etopabato.

Tiempo de retiro. Al administrar la dosis indicada, el tiempo de retiro es de al menos nueve días, con lo que la concentración de 4-4'-dinitrocarbanilida en el hígado es de 0.2 ppm. No se debe administrar a gallinas ponedoras.

Bencilpurinas

Arprinocida

El nombre químico de la arprinocida es 9-[(2-cloro-6-fluorofenil)metil]-9H-purina-6-amina (fig. 23-53); tiene peso molecular de 277.7 Da y su fórmula condensada es $C_{12}H_9ClFN_5$. Es un compuesto blanco cristalino poco soluble en ácido acético, metanol, cloroformo y ácido clorhídrico diluido, y ligeramente soluble en acetona e insoluble en agua; es estable en soluciones ácidas y básicas débiles. No es higroscópico ni fotosensible.

Farmacodinámica. Se sabe que interfiere en el metabolismo de las purinas y la síntesis de DNA en los coccidios; se le considera coccidiostático y coccidicida. Además, inhibe la esporulación de los oocistos que hayan logrado sobrevivir a su efecto en el intestino y sean expulsados en las heces.

Farmacocinética. Después de administrarse se metaboliza rápidamente convirtiéndose en arprinocida-1-N-óxido, el cual se elimina principalmente por la orina.

Fig. 23-53. Fórmula estructural de la arprinocida.

Indicaciones y dosis. **Aves:** es eficaz contra todas las especies de coccidios que afectan a pollos y pavos. En pollos se administra en el alimento una dosis de 60 ppm, y en pavos, 90-120 ppm.

Al parecer todas las especies de coccidios son sensibles. Se piensa que el desarrollo de resistencia es un estado permanente después de usarla de manera continua por seis a 18 meses. Al principio se observan pérdidas en la eficacia de la conversión alimenticia y comienzan a aparecer oocistos en las heces. Debido a esto, la arprinocida desapareció completamente de muchos países. En otros casos continúa empleándose en granjas en donde se ha notado disminución de la sensibilidad a los ionóforos, en particular en cepas resistentes de *E. tenella*.

Interacciones. Es compatible con aditivos como furazolidona, estreptomicina, tetraciclina, virginiamicina y bacitracina. Además, la bentonita de los alimentos en comprimidos (*pellets*) tampoco modifica su acción, como sucede con otros anticoccidiales.

Quinazolinas

Halofuginona

Es un derivado bromoclorado del alcaloide extraído de la planta *Dichroa febrifuga*. Su nombre químico es *trans*-(+/−)-7-bromo-6-cloro-3-[3-(3-hidroxi-2-piperidinil)-2-oxopropil]-4(3H)-quinazolinona (fig. 23-54); tiene peso molecular de 414.7 Da y su fórmula condensada es $C_{16}H_{17}BrClN_3O_3$. Es un polvo cristalino de color blanco grisáseo, insoluble en agua y termoestable; se puede almacenar incluso a 50°C durante 28 meses sin perder su estabilidad.

Farmacodinámica. Se sabe que este compuesto ataca al inicio del ciclo de los esporozoítos y posteriormente en la primera y segunda generación de esquizontes, pero aún no se conoce la forma en que lo hace.

Farmacocinética. El 50% de la halofuginona ingerida se absorbe y fija en diferentes tejidos como el hígado, aunque no se biotransforma. Se elimina en la orina hasta un 90%, y secundariamente se excreta por heces aun tres días después de haberse administrado.

Fig. 23-54. Fórmula estructural de la halofuginona.

Indicaciones y dosis. La halofuginona es un coccidicida de amplio espectro que al administrarse por VO resulta útil tanto para la prevención como para el tratamiento de las infecciones por *Eimeria sp.*

Aves: es un potente antococcidial útil en pavos y pollos en dosis de 3 ppm adicionada en el alimento. Se menciona que bastan 3 mg/kg de alimento de halofuginona para obtener resultados iguales o superiores a los de ionóforos, sin causar efectos adversos cuando se usa antes, después o junto con monensina, salinomicina o nicarbazina. No afecta la producción de huevo ni la calidad de los polluelos al usarse en dosis de 3 o 6 mg en reproductoras. A la dosis recomendada por los fabricantes de 3 ppm no se desarrolla resistencia.

Bovinos: en becerros con peso mayor de 60 kg se administra una dosis de 1 g/10 kg VO antes del alimento. En dosis de 1-2 mg/kg VO es útil para el tratamiento contra *Theileria spp.* en bovinos.

Conejos: 4 a 5 ppm.

Efectos adversos. No debe administrarse en aves de menos de 12 semanas de edad ni en becerros con el estómago lleno o diarrea de más de 24 h de duración. Con una dosis mayor detiene el crecimiento de las aves, altera la utilización del alimento y reduce el consumo de éste. Puede producir diarrea. Dosis superiores a 12 ppm en el alimento inducen disminución en la postura y en el peso; dosis aún mayores provocan inflamación catarral de la mucosa intestinal e inflamación de los ganglios mesentéricos. La codorniz es especialmente sensible al efecto tóxico de la halofuginona, aun en dosis de 1-3 ppm, lo que se manifiesta sólo por decremento de conversión, crecimiento y postura. Está perfectamente documentado el efecto de inhibición de la halofuginona sobre la síntesis de fibroblastos y de la colágena, que afecta la piel, sobre todo en aves, por lo que se aconseja suplementar con ácido ascórbico. Los rumiantes pueden consumir sin peligro la gallinaza de las aves tratadas.

En ratas produce alopecia, y la DL_{50} en éstas es de 21 mg/kg y de 4.4 mg/kg en ratones.

Tiempo de retiro. En tejidos y en el huevo, los residuos de halofuginona no deben superar las 0.2 ppm, que es el máximo aceptado para el consumo humano. Se cree que pueda ocasionar alopecia en personas. Se recomienda un tiempo de retiro de siete días para pavos y de cinco días para pollos. Los residuos generalmente se encuentran en hígado y menos en riñón.

Triazinas

Los derivados de la triazina se utilizan en la prevención y el tratamiento de la coccidiosis en aves. Tienden a acumularse en el tejido muscular. Por desgracia, como

ocurre con todos estos productos, se puede generar resistencia permanente, por lo que es recomendable rotar los fármacos para evitar en lo posible esta situación. Cuando las cepas de coccidios no han sido expuestas al fármaco, el efecto es excelente, además de que es muy bien aceptado por el animal tanto en agua de beber como en alimento.

Clazuril

Su nombre químico es 2-cloro-α-(4-clorofenil)-4-(4, 5-dihidro-3,5-dioxo-1,2,4-triazin-2(3H)-il)bencenacetonitrilo; tiene peso molecular de 373 Da y su fórmula condensada es $C_{17}H_{10}C_{12}N_4O_2$.

Farmacocinética. Después de administrar una dosis de 2.5 mg se logra una $Cp_{máx}$ de 147 ppb en cinco horas.

Indicaciones y dosis. **Aves:** se utiliza en pichones en dosis de 2.5 mg/pichón por vía oral.

Interacciones. No debe administrarse junto con fármacos eméticos.

Diclazuril

Su nombre químico es 2,6-dicloro-α-(4-clorofenil)-4-(4, 5-dihidro-3,5-dioxo-1,2,4-triazin-2(3H)-il)bencenacetonitrilo; tiene peso molecular de 407.6 Da y su fórmula condensada es $C_{17}H_9Cl_3N_4O_2$. Es un polvo castaño amarillento, casi insoluble en agua.

Farmacocinética. En pollos, con una dosis de 1 mg se logra una $Cp_{máx}$ de 1.5 µg en 6 horas.

Indicaciones y dosis. El diclazuril sigue siendo eficaz contra *Eimeria tenella* resistente a amprolio, arprinocida, clopidol, dinitolmida, halofuginona, nequinato, monensina y robenidina.

Aves: es activo contra casi todos los estadios de algunas especies de coccidios. Es eficaz cuando se administra en bajas concentraciones en el alimento. Se utiliza como profiláctico en pollo de engorda, pavos y conejos en dosis de 1 ppm en el alimento.

Ovinos: para tratamiento y profilaxis de coccidiosis en corderos se administra una dosis de 1 mg/kilogramo.

Tiempo de retiro. En pollos se requieren al menos cinco días de retiro. Los corderos no requieren de tiempo de retiro.

Toltrazuril

El toltrazuril es un coccidiostato relacionado con la triazenetriona que ha presentado alta eficacia contra coccidios y que tiene la ventaja de no interferir en el desarrollo de la inmunidad en los animales tratados. Su nombre químico es 1-metil-3-[3-metil-4-[4-[(trifluorometil)tio] fenoxi]fenil]-1,3,5-triazina-2,4,6(1H,3H,5H)-triona (fig. 23-55); tiene peso molecular de 425.4 Da y su fórmula condensada es $C_{18}H_{14}F_3N_3O_4S$. Es de acción prolongada, por lo que generalmente sólo se requiere de un tratamiento.

Farmacodinámica. Inhibe la división nuclear de esquizontes y microgametos. Actúa sobre el desarrollo a nivel intracelular en las fases asexual y sexual del coccidio y de la isospora. Por su efecto, el fármaco se puede usar como terapéutico y como profiláctico.

Indicaciones y dosis. Es activo contra todos los estadios intracelulares de los coccidios.

Aves: se utiliza en pollos de engorda y pavos en dosis de 25 g de toltrazuril por cada 1 000 L de agua de bebida.

Cerdos: en lechones la dosis es de 25 mg/kg a partir del cuarto día de nacidos. En cerdos adultos la dosis es de 6 mg/kilogramo.

Conejos: 25 ppm/5 días en el agua de bebida o 3 mg/kg/día.

Interacciones. Su potencia disminuye al adicionarla en soluciones alcalinas. No debe administrarse en abastecedores de agua hechos de lámina galvanizada o hierro.

Tiempo de retiro. Se recomienda un tiempo de retiro de ocho a 21 días. No debe administrarse a gallinas ponedoras. Para cerdos y lechones el tiempo de retiro es de 70 días.

Triazenetriona

Este fármaco se obtuvo en 1984. Es soluble en el agua de bebida.

Farmacodinámica. La triazenetriona reduce la producción de oocistos al interferir en la división nuclear de esquizontes y microgametos e impide la formación

Fig. 23-55. Fórmula estructural del toltrazuril.

de la pared interna de los macrogametos, provocando estallamiento.

Indicaciones y dosis. Es eficaz contra *E. acervulina*, *E. tenella* y *E. maxima*; en algunos casos detiene por completo la infestación. La dosis en pollos de engorda es de 25-37 mg/L de agua.

Programas para el uso de coccidicidas en la producción avícola comercial

Como se observa en los rótulos de los productos, los fármacos son aprobados para aplicaciones específicas en determinados tipos de aves para el control de una o más enfermedades. Se pueden administrar solamente en ciertas concentraciones en las dietas durante un periodo específico. A menudo se deben retirar del alimento un tiempo antes del sacrificio. Se indica la compatibilidad de los fármacos con otros aditivos para alimentos y también las dosis de las combinaciones aprobadas.

En la práctica existe variación considerable en la manera en que se usan los medicamentos. Las diferentes compañías señalan usos y requisitos diferentes, según los ingredientes disponibles para alimento, el clima, el grado de exposición a los coccidios y el tipo de producto final que se comercializará.

Algunos de los programas son:

1. Administración continua, sin retiro (algunos coccidicidas no tienen periodo de retiro y pueden administrarse hasta el sacrificio).
2. Administración continua con tres a cinco días de retiro. Es un programa común, especialmente cuando se utiliza el fármaco combinado con roxarsona, pues ésta se debe retirar cinco días antes del sacrificio; hay la tendencia a eliminar todos los aditivos.
3. Administración continua con siete a 10 días de retiro (al aceptar la monensina, los productores se dieron cuenta que los periodos de retiro más largos eran acompañados de crecimiento compensatorio). En general, en la industria avícola se piensa que el tiempo de retiro óptimo para permitir el máximo crecimiento compensatorio es de siete a 10 días. Aunque otros productos no afectan el apetito, hay una tendencia a retirar todos los fármacos durante ese tiempo, porque además el productor ha visto que casi nunca hay problemas de coccidiosis en este lapso. En el pasado, los productores eran renuentes a guardar periodos de retiro de más de cinco días, por temor a los brotes. No obstante, el productor ahora cree que lo que ahorra en el precio del fármaco justifica el riesgo.
4. Programa alternado (también llamado programa dual). En éste se usa un fármaco en el alimento iniciador y otro en el de crecimiento. Se utilizan varios programas alternados con diferentes fármacos en todo el mundo. La elección del medicamento por lo general depende del costo, la eficacia y el espectro de actividad de los dos fármacos complementarios. Por ejemplo, una práctica común en el invierno consiste en usar nicarbazina en el alimento iniciador y monensina en el de crecimiento. Hay por lo menos tres razones para la popularidad de este programa:
   a) La eficacia de la monensina está disminuyendo a causa de la aparición de resistencia.
   b) La nicarbazina es más económica que la monensina.
   c) La nicarbazina tiene un espectro diferente al de monensina y ejerce un efecto más intenso contra *E. tenella* y más débil contra *E. acervulina*. La monensina es más eficaz contra *E. acervulina* y más débil contra *E. tenella*. La nicarbazina se ha usado con reserva por la posibilidad de efectos secundarios indeseables, como contaminación de alimento para ponedoras, menor crecimiento en parrilleros y mayor sensibilidad de las aves al estrés por calor en los meses más calurosos.

Protozoacidas usados contra histomoniasis, tripanosomiasis, giardiasis y babesiosis

En el cuadro 23-2 se presenta un resumen de las enfermedades producidas por protozoarios y sus posibles tratamientos.

Babesiocidas

La babesiosis afecta diferentes especies y no es exclusiva de los bovinos, aunque en este grupo adquiere una importancia mayor. Es una enfermedad que se caracteriza por la presencia de fiebre y hemólisis intravascular. Los fármacos para el tratamiento de la babesiosis son potencialmente peligrosos y pueden provocar daños neuromusculares, hepáticos, renales o alguna combinación de ellos. Los perros tratados y no tratados son portadores de por vida.

Diamidinas

Aceturato de diminaceno. Es una diamidina aromática descubierta en 1954. Su nombre químico es N-acetilglicina compuesta con 4,4'-(1-triazeno-1,3-di-il) bis(bencencarboximidamina) (2:1); tiene peso molecular de 515.5 Da y su fórmula condensada es $C_{22}H_{29}N_9O_6$. Es soluble en agua y menos en alcohol, éter y cloroformo.

Farmacodinámica. Interfiere en el DNA del protozoario. Se ha demostrado que su incorporación al núcleo del parásito es muy rápida. Lo paraliza en pocas horas y lo hace susceptible a ser atacado por los sistemas de

Cuadro 23-2. Enfermedades producidas por protozoarios y sus posibles tratamientos

Enfermedad	Fármaco	Enfermedad	Fármaco
Babesiosis	Aceturato de diminazeno Imidocarb Isotionato de fenamidina Sulfato de quinuronio Azul tripano	Histomoniasis	Dimetridazol Ronidazol
Tripanosomiasis	Diminaceno Clorhidrato de isometmidium Cisteamina de melarsenoxida Quinapiramina Suramina Bromuros de homidio y ptiridio	Leishmaniasis	Alopurinol Anfotericina Antimoato de meglubina Isotionato de pentamida
Anaplasmosis	Clortetraciclina Amicarbalida Nicarbazina	Teileriasis	Buparvacuona Primaquina
Tricomoniasis	Ronidazol Dimetridazol Metronidazol	Toxoplasmosis	Sulfadiazina/trimetoprim-pirimetamina Clindamicina
Hexamitiasis	Dimetridazol Clortetraciclina Oxitetraciclina	Otras	Artemisina Acetarsol
Giardiasis	Metronidazol Fenbendazol, albendazol y mebendazol		

defensa del organismo. Inhibe drásticamente el metabolismo energético del parásito.

Farmacocinética. Cuando se administra este fármaco por vía IM en los bovinos, la $Cp_{máx}$ es de 30.5 ng/ml en un promedio de 30 min; presenta Vd de 0.700 L/kg y su vida media es de 48 h 30 min aproximadamente. Su eliminación es muy lenta por la orina.

Indicaciones y dosis. **EQUINOS:** la dosis contra *B. caballi* es de 11 mg/kg por vía IM (dos dosis).

BOVINOS: es útil para el tratamiento de la babesiosis en dosis de 3.5 mg/kg por vía intramuscular.

Este fármaco no elimina el 100% de las babesias, lo que permite un estado de inmunidad mucho más seguro que la esterilización total, en particular en zonas con incidencia enzoótica de babesiosis. Es eficaz para tratar la babesiosis y las enfermedades causadas por *Trypanosoma sp.* y *Theileria sp.*

Efectos adversos. Este fármaco es hidrosoluble, y por su toxicidad se prefieren las vías IM o SC. Cuando se aplica por vía SC, se aconseja repartir la dosis en varios sitios, para evitar en lo posible inflamaciones graves. A pesar de que induce resistencia de *Trypanosoma sp.* y *Babesia sp.*, aun después de más de 40 años de uso sigue siendo eficaz en el control de estos protozoarios.

El diminaceno es tóxico para el sistema nervioso, ya que puede inducir ataxia y convulsiones. Tiene además la característica de provocar un súbito descenso de la presión arterial. Por estas razones, se prefiere no aplicarlo por vía IV. Se ha informado que produce hipersensibilidad en bovinos y no se descarta esta situación en otras especies.

Imidocarb. Principalmente se utiliza para el tratamiento contra *Babesia sp.* Es una diamidina del grupo de las carbanilidas. Su nombre químico es N,N'-bis[3-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)fenil]urea; 3,3'-di-2-imidazolin-2-il carbanilida (fig. 23-56). Tiene peso molecular de 348 Da y su fórmula condensada es $C_{19}H_{20}N_6O$. Tiene dos sales, diclorhidrato y dipropionato.

Fig. 23-56. Fórmula estructural del imidocarb.

Farmacodinámica. Tiene la capacidad de combinarse con el DNA de los parásitos susceptibles, provocando desnaturalización de esta molécula, con lo que se inhibe la multiplicación celular.

Farmacocinética. En el becerro, una dosis de 3 mg/kg de imidocarb por vía SC se absorbe rápidamente y la $Cp_{máx}$ es de 316 ppb en 1 h. Más de 70% de la dosis se encuentra unida a proteínas plasmáticas. Se excreta sin metabolizarse principalmente por heces, y menos por orina.

Indicaciones y dosis. PERROS: para el tratamiento de erliquiosis (*Ehrlichia canis*) y babesiosis canina (*Babesia canis*) se administra una dosis de 6.6 mg/kg por vía IM o SC; se repite la dosis en dos semanas.

BOVINOS: para el tratamiento de la babesiosis la dosis es de 12 mg/kg por vía SC, y como profiláctico 3 mg/kg por vía subcutánea.

OVINOS: para el tratamiento de la babesiosis la dosis es de 1.2 mg/kg IM; se repite en 10-14 días.

CABALLOS: en el tratamiento contra *Babesia equi* resulta eficaz el dipropionato de imidocarb a razón de 3 mg/kg por vía intramuscular.

Efectos adversos. No debe administrarse en animales que estén recibiendo fármacos inhibidores de la colinesterasa o que estén en contacto con plaguicidas u otros químicos. No se ha establecido si es seguro su uso en cachorros, hembras gestantes o pies de cría. No se recomienda en perros con daño pulmonar, hepático o renal. Puede provocar salivación, secreción nasal y vómito; es menos común la presentación de diarrea, dolor en el sitio de inyección e inflamación. No debe administrarse por vía IV. En caso de sobredosis se administra atropina.

Tiempo de retiro. Pueden encontrarse residuos hasta 32 días después de la dosificación. Se recomienda un tiempo de retiro de 90 días para carne y de cinco días para leche.

Fenamidina-isotionato

Este fármaco también es hidrosoluble y se puede aplicar por vía IV lenta, IM o SC. Debe repartirse la dosis en varios sitios, debido a que el compuesto es muy irritante.

Farmacocinética. Se distribuye bien en todos los tejidos, sobre todo hígado y riñones. A diferencia del diminaceno, se elimina lentamente, incluso a lo largo de varios meses, generando protección prolongada al paciente. Por esta razón, se emplea con fines profilácticos en ganado que se introduce al trópico, donde la babesiasis es enzoótica.

Indicaciones y dosis. Se puede afirmar que la fenamidina es una magnífica opción para prevenir la babesiosis aguda. En todas las especies la dosis es de 8-13 mg/kilogramo.

Efectos adversos. Dosis mayores en perros, equivalentes a 14-15 mg/kg, son tóxicas y producen vómito y ocasionalmente signos nerviosos. La administración a largo plazo de dosis terapéuticas induce degeneración hepática, renal y lesiones cerebrales muy evidentes, sobre todo en forma de hemorragias.

Sulfato de quinuronio

Este compuesto se utilizó desde 1935, y finalmente en el decenio de 1940 a 1950 dejó de usarse. Se encuentra en forma de sulfato. Se desconoce su mecanismo de acción.

Indicaciones y dosis. Contra babesias las dosis que se manejan son las siguientes:

BOVINOS Y CERDOS: 1 mg/kilogramo.

EQUINOS: 0.6 a 1 mg/kilogramo.

OVINOS, CABRAS, PERROS Y GATOS: 0.5 a 1 mg/kilogramo.

Efectos adversos. A pesar de ser un fármaco eficaz contra las babesias, se usa poco actualmente debido a su toxicidad, que se caracteriza por inducir efectos mixtos colinérgicos e histamínicos; ocurren salivación, defecación y diarrea. Pueden manifestarse además dificultades para la deglución; hay hipotensión grave, vasodilatación y en ocasiones choque y muerte.

Azul tripano

Este colorante azul-violeta se relaciona químicamente con las sulfonamidas y es hidrosoluble. Es eficaz contra diversas babesias, en especial *Babesia caballi* y *B. canis*. Aunque es capaz de eliminar babesias del bovino, no se le emplea para tal fin debido a que tiñe la leche y la carne de color azuloso, demeritando su valor comercial; tal reacción desaparece varias semanas después.

Indicaciones y dosis. Se administra al 10% por vía IV lenta, a razón de 30 a 70 ml por vaca.

PERROS: se administran 5-10 ml por perro de talla pequeña y 15-60 ml por perro de talla grande.

OVINOS: se administran 7-14 ml/animal.

Efectos adversos. El compuesto induce necrosis tisular si se inyecta en forma extravascular. Sin embargo,

su principal desventaja es que no permite el desarrollo de inmunidad por el paciente y se presentan recaídas continuas.

Azitromicina

La dosis recomendada es de 10 mg/kg/día/10 días, combinada con 10 ml de azul tripano por perro; con este tratamiento alrededor de 50% de los animales tratados se recuperan. Algunos pueden requerir cuidados de sostén, con reemplazo de sangre o fluidoterapia.

Tripanosomicidas

Diminazina

Bovinos: es útil para el tratamiento de la tripanosomiasis en dosis de 3.5 mg/kg por vía intramuscular.

Perro: la dosis es de 7 mg/kg (dosis única) o bien 3 mg/kg/6 días por vía intramuscular.

Clorhidrato de isometamido

Su nombre químico es 3-amino-8-[3-[3-(aminoiminometil)fenil]-1-triazenil]-5-etil-6-cloruro de fenilfenantridinio; 8-[3-(*m*-amidinofenil)-2-triazeno]-3-amino-5-etil-6-cloruro de fenilfenantridinio; tiene peso molecular de 496 Da y su fórmula condensada es $C_{28}H_{26}ClN_7$.

Farmacodinámica. Se une al DNA parasitario y bloquea la síntesis de DNA y RNA.

Indicaciones y dosis. **Bovinos:** para el tratamiento y profilaxis de la tripanosomiasis la dosis es de 0.5-2 mg/kg por las vías IM o IV. Su efecto es inmediato, ya que 48 h después del tratamiento no se detectan tripanosomas en sangre. El fármaco presenta además un efecto residual, con lo que se facilita la profilaxis de esta parasitosis.

Arsenicales

Cisteamina de melarsenoxida. Es un fármaco eficaz contra la tripanosomiasis.

Indicaciones y dosis. **Bovinos, ovinos y perros:** 0.25 a 0.50 mg/kilogramo.

Derivados de la acridina

Quinapiramina. Su nombre químico es conjugado monoácido 4-amino-6-[(2-amino-1,6-dimetil-4(1H)-pirimidinilden)amino]-1,2-dimetilquinolínico. Es un colorante de origen sintético, de color amarillo, derivado de la acridina, que se empleó durante la Segunda Guerra Mundial como antipalúdico, pero además presenta acciones contra tenias.

Indicaciones y dosis. Se usa para el tratamiento de la tripanosomiasis; en la fase clínica se utiliza la sal sulfato, y como profiláctico, la sal cloruro. Tiene eficacia contra *Trypanosoma equiperdum*, *T. congolense*, *T. vivax* y *T. equinum*; no es muy tóxica, y las dosis fluctúan desde 4.4 hasta 30 mg/kilogramo.

Equinos: resulta ideal para evitar la durina, y actúa como profiláctico durante la época de apareamiento. Las dosis profilácticas son de 3.5-5 mg/kg. Un combinado de las sales de cloro puede conferir protección a los sementales durante tres meses.

Efectos adversos. El fármaco induce irritación de las vías GI (vómito, náusea y diarrea). Con dosis altas provoca convulsiones e incluso la muerte por parálisis respiratoria y depresión de la contractilidad del corazón y la conducción auriculoventricular; por ello, debe dosificarse con cuidado y precisión. Es irritante y produce induración muscular al aplicarse por vía intramuscular.

Suramina sódica

Su nombre químico es 8,8'-[carbonil-bis[imino-3,1-fenilcarbonilimino(4-metil-3,1-fenilen)carbonilimino]]bis-1, 3,5-ácido naftalentrisulfónico hexasódico (fig. 23-57). Es un compuesto aromático que se conoce desde hace 60 años. Es hidrosoluble y estable.

Farmacodinámica. Aparentemente reduce el metabolismo energético del protozoario, alterando además la integridad de las estructuras celulares del parásito.

Farmacocinética. Se distribuye más o menos homogéneamente en todo el organismo, pero no llega a pasar la barrera hematoencefálica; se elimina con lentitud, por lo que se detectan valores considerables incluso tres meses después de administrarlo. Se excreta por orina y heces. Se debe tomar en cuenta su lenta eliminación para evitar que se acumule. Casi no se biotransforma, por lo que se excreta activo.

Indicaciones y dosis. Se aplica por vía IV, pues puede ser irritante en el sitio de inyección si se administra por vía IM. Se utiliza en las tripanosomiasis. Las dosis más empleadas son:

Equinos: 7-10 mg/kg, aunque se han utilizado 50 mg/kg sin efectos adversos; como profiláctico se usan 1-2 g/caballo cada 10-45 días.

Bovinos: 12 mg/kg y como profiláctico 1-2 g/bovino cada 10-45 días.

Efectos adversos. Las dosis administradas a largo plazo pueden inducir cambios degenerativos en hígado, riñón y suprarrenales. En el burro se presenta vómito, cólico, urticaria, fotofobia, edema facial y sólo en casos muy raros la muerte.

Fig. 23-57. Fórmula estructural de la suramina.

Interacciones. La suramina potencia el efecto de la dietilcarbamazina y sobre todo de la fenamidina, al parecer por desplazamiento de esta última del sitio de unión en las proteínas plasmáticas. Puede administrarse también combinada con diminazeno a razón de 1 mg/kg de suramina.

Aminofenantrídicos

Bromuro de homidio y bromuro de ptiridio. Estos compuestos son especialmente activos contra los tripanosomas: los más sensibles a ellos son *Trypanosoma vivax, T. congolense* y *T. brucei*. Se administran por vía IM profunda, ya que son en extremo irritantes. Pueden conferir protección confiable hasta por tres o cuatro meses.

Anaplasmodastatos

Clortetraciclina

En bovinos es útil contra la anaplasmosis y se manejan las siguientes dosis:

Bovinos: en animales con peso <350 kg la dosis es de 1 mg/animal/día; con ≥350 kg de peso la dosis es de 1.1 mg/kg/día.

Amicarbalida

Su fórmula es 3,3'-(carbonildiimino)bisbencen-carboximidamida-imidocarb. Las sales isotionato y dipropionato de amicarbalida son las más utilizadas. Se aplica por vía IV lenta.

Farmacocinética. Se distribuye rápidamente por todo el cuerpo y permanece en la sangre con valores detectables durante tres a cuatro semanas, aunque se puede repetir la dosis 24-36 h después de la primera aplicación si se considera necesario. No se biotransforma en grado considerable. Al parecer se elimina principalmente por los riñones, aunque también hay excreción fecal.

Indicaciones y dosis. Puede evitar la presentación de casos agudos de anaplasmosis. La dosis general en todas las especies es de 5-10 mg/kg. A pesar de ser un derivado del imidocarb, la amicarbalida se considera menos tóxica que éste.

Tiempo de retiro. Como se fija a los tejidos, se sugiere un tiempo de retiro de por lo menos un mes.

Nicarbazina

Bovinos, ovinos y equinos: para el tratamiento y profilaxis de anaplasmosis y piroplasmosis se administra una dosis de 1.2-3.4 mg/kg por las vías IM o subcutánea.

Hexamitocidas

Hexamita meleagridis (*Spironucleus meleagridis*) es un protozoario flagelado que provoca enteritis catarral en aves. En las aves adultas es una infección asintomática, pero en las jóvenes hay grandes pérdidas económicas si ataca en granjas de producción.

Dimetridazol

Aves: se administran 27 g de dimetridazol en 100 L de agua durante 12 días.

Clortetraciclina

AVES: es útil para el tratamiento de la hexamitiasis en pavos, en dosis de 400 ppm en el alimento.

Oxitetraciclina

AVES: para el tratamiento de la hexamitiasis se administra una dosis de 100 ppm.

Histomonacidas

Dimetridazol

Su nombre químico es 1,2-dimetil-5-nitro-1H-imidazol; su peso molecular es de 141 Da y su fórmula condensada es $C_5H_7N_3O_2$. Es soluble en alcohol y poco soluble en agua o éter.

Farmacodinámica. Interfiere en la síntesis de ácido ribonucleico.

Indicaciones y dosis. AVES: se utiliza como profiláctico de histomoniasis en pavos y se administra en el alimento en dosis de 100-200 ppm.

Efectos adversos. Provoca hiperexcitabilidad, incoordinación y en casos extremos convulsiones.

Interacciones. Puede encontrarse en combinación con gentamicina, furaltadona o sulfato de tilosina.

Tiempo de retiro. Para pavos se requieren al menos cinco días de retiro. No debe administrarse en gallinas ponedoras.

Ronidazol

Tiene estructura similar al dimetridazol. Su nombre químico es 1-metil-5-nitroimidazol-2,1-metanol carbamato (éster).

Farmacocinética. Después de administrarse VO se absorbe bien y se distribuye ampliamente en los tejidos. Se elimina sin cambios principalmente por la orina; en heces se encuentran pequeñas cantidades de ronidazol metabolizado.

Indicaciones y dosis. Actúa contra *Histomonas meleagridis, Trypanosoma hyodysenteriae, T. brucei* y *T. evansi*. Se puede considerar atóxico, además de que se administra por vía oral.

AVES: para el tratamiento y prevención de la histomoniasis en pavos se administra en el alimento en dosis de 50-200 mg/kilogramo.

Tiempo de retiro. El tiempo de retiro es de cuatro días.

Tricomonacidas

Se encuentra en diferentes especies. La tricomoniasis bovina es una enfermedad venérea causada por *Trichomonas foetus*, el cual se controla fácilmente con prácticas de manejo como la inseminación artificial. En las aves se encuentra en dos formas, respiratoria y digestiva, producidas por *T. gallinae (columbae)* y *T. gallinarum*, respectivamente.

Ronidazol

Indicaciones y dosis. BOVINOS: para el tratamiento y prevención de la tricomoniasis en bovinos se administra en el alimento a razón de 50-200 mg/kg. Se ha observado que mejora el consumo de alimento y la ganancia de peso.

Dimetridazol

Indicaciones y dosis. BOVINOS: se utiliza para el tratamiento de la tricomoniasis genital en dosis de 60-100 mg/kg VO o IM. Se usa en aves exóticas.

Metronidazol

Indicaciones y dosis. PERROS, GATOS Y AVES: se administra una dosis de 20 mg/kg/día.

BOVINOS: se ha utilizado en el tratamiento de la tricomoniasis en bovinos a razón de 50 a 70 mg/kg/5 días por las vías IV o rectal. Se acostumbra emplear conjuntamente lavados uretrales al 1% y ungüentos al 5% de metronidazol. Aunque el fármaco es costoso, se pueden utilizar las mismas dosis por VO en becerros para el tratamiento de la coccidiosis.

AVES: se ha usado en histomoniasis y tricomoniasis, para lo que se recomienda 1 g/L de agua o 10 mg/kg/5 días.

Ipronidazol

Su nombre químico es 1-metil-2-(1-metiletil)-5-nitro-1H-imidazol.

Indicaciones y dosis. Elimina rápidamente a *Trichomonas foetus*, principalmente cuando ésta es resistente a los imidazoles. Por VO no ataca a los protozoarios ruminales. La dosis en toros adultos es de 30 a 60 g/animal.

Giardicidas

Giardia spp. es un protozoario flagelado que suele causar infecciones entéricas en seres humanos y que se encuentra comúnmente en los animales domésticos. En algunos casos se trata de infecciones asintomáticas; cuando se detectan puede observarse diarrea, pérdida de peso,

letargo, etc. La giardiasis es una enfermedad zoonótica que merece especial atención.

Derivados del nitrotiazol

Los principales derivados del nitrotiazol son aminonitrotiazol, nitiazida, dimetridazol y metronidazol.

De estos compuestos, el más conocido es el metronidazol. El dimetridazol y la nitiazida se utilizan en medicina veterinaria casi exclusivamente para el tratamiento y la profilaxis de la histomoniasis; también se está usando el dimetridazol como aditivo alimenticio en cerdos en virtud de su efecto contra *Treponema hyodysenteriae* y la giardiasis.

Efectos adversos. Aunque los efectos tóxicos de nitrotiazol, dimetridazol y nitiazida son poco evidentes, se puede recomendar la ingestión de agua para evitar daños renales, que parecen ser los más comunes.

Metronidazol. Su nombre químico es 2-metil-5-nitroimidazol-1-etano. Es un polvo cristalino amarillo, inodoro, estable en condiciones normales y poco soluble en agua y alcohol.

Farmacodinámica. Actúa como antibacteriano y protozoacida. Ataca a las bacterias que tienen como característica común el ser anaerobias; el efecto antibacteriano depende de la producción de compuestos metabólicos intermedios inestables y de radicales libres que se conjugan con el DNA y bloquean su síntesis, induciendo la muerte celular. En protozoarios, el mecanismo exacto de acción se desconoce, pero se ha sugerido que ejerce un efecto citotóxico sobre *Entamoeba histolytica* al inmovilizarla por hialinización del citoplasma, formación de figuras esferoides y rotura de la membrana celular.

Farmacocinética. En aves tiene vida media de 3.6 h con Vd 1.3 L/kg; alcanza su $Cp_{máx}$ de 15.3 ng/ml en un tiempo de 3 h. El metronidazol se distribuye ampliamente, y llega en concentraciones adecuadas incluso a líquido cefalorraquídeo, secreciones vaginales, líquidos seminales, saliva y leche. Sólo 15% de la dosis administrada por VO se excreta sin modificación en la orina; el resto se metaboliza en hígado y los productos resultantes (metabolitos hidroxilados e imidazol) se eliminan por la orina, incluyendo diversos productos de oxidación con ácido glucurónico. Algunos de los metabolitos presentan actividad antibacteriana; un pequeño porcentaje se excreta por heces.

Indicaciones y dosis. El metronidazol es activo contra una gran variedad de bacterias en concentraciones mínimas. Sin embargo, este fármaco no es de utilidad práctica por su baja eficacia contra enfermedades infecciosas comunes, excepto en las producidas por bacterias anaerobias. Por otro lado, es notablemente eficaz contra protozoarios, incluyendo *Trichomonas sp., Giardia sp., G. canis* e *Histomonas meleagridis.*

Bovinos: en la giardiasis se administran 50-125 mg/kg/5 días. Otros usos incluyen la mandíbula grumosa y la balantidiasis del bovino (200 mg/kg/día por 5 días).

Perros y gatos: la dosis es de 20 mg/kg por vía subcutánea.

Efectos adversos. La toxicidad parece ser casi nula, aunque en animales de laboratorio ocurre un incremento de la incidencia de cáncer.

Benzimidazoles

Este grupo incluye mebendazol, albendazol y fenbendazol.

Farmacodinámica. Por su mecanismo de acción los benzimidazoles, en especial los carbamatos (sobre la tubulina), constituyen una importante alternativa en el tratamiento de la giardiasis en el perro y el gato.

Albendazol. Indicaciones y dosis. Perros: en perros es útil contra *Giardia sp.* La dosis es de 25 mg/kg/bid/4-5 días.

Gatos: contra *Giardia sp.* la dosis es de 25 mg/kg/bid/5 días.

Se puede partir de dosis de 300-400 mg/animal como dosis única. Se debe esperar un tiempo para analizar las experiencias clínicas en medicina veterinaria.

Fenbendazol. Indicaciones y dosis. Perros: puede usarse contra *Giardia sp.* en dosis de 50-55 mg/kg/3 días por vía oral.

Mebendazol. Indicaciones y dosis. Cabras: la dosis en cabritos contra *Giardia spp.* es de 250 mg/kg/tid/7 días y ha mostrado una eficacia de 95 por ciento.

Paromicina. Indicaciones y dosis. Es eficaz contra *Giardia sp., Leishmania, Entamoeba histolytica* y *Cryptosporidium sp.*

Perros y gatos: 100 a 160 mg/kg/12 h por cinco días.

Bovinos: 100 mg/kilogramo.

Furazolidona. Sus características se encuentran en la sección sobre nitrofuranos.

Indicaciones y dosis. Cerdos: contra giardiasis se administran 110-330 ppm en el alimento durante tres a siete días (no más de 10 días).

Gatos: es útil en el tratamiento de la giardiasis a razón de 4 mg/kg cada 12 h por cinco días a una semana.

Pollos: contra giardiasis se administran 110-330 ppm en el alimento durante tres a siete días (no más de 10 días). La utilización de la furazolidona en el alimento en

forma continua a concentraciones de 200 ppm mejora los índices productivos y no afecta los porcentajes de producción, peso del huevo, fertilidad y viabilidad embrionaria en gallinas reproductoras ligeras.

Pollos de engorda: 55 ppm/alimento.

Pavos: 100 a 400 ppm.

Quinapiramina. Indicaciones y dosis. Perros: generalmente se administra combinada con benzimidazoles y metronidazol en el tratamiento de la giardiasis *(Giardia canis);* la dosis es de 200 mg divididos en tres dosis por 3 semanas.

Leishmanicidas

Alopurinol

Pertenece al grupo de los derivados de las purinas. Su nombre químico es 1,5-dihidro-4H-pirazol-[3,4-d] pirimidina-4-1;1H-pirazol-[3,4-d]pirimidina-4-ol; tiene peso molecular de 136 Da y su fórmula condensada es $C_5H_4N_4O$.

Farmacodinámica. Se incorpora en la síntesis de purinas, con lo que se forma un análogo al ATP que resulta tóxico.

Indicaciones y dosis. Perros: ha demostrado una importante actividad contra *Leishmania sp.,* es poco tóxico y tiene la ventaja de que se administra por VO. En perros se usa una dosis de 20 mg/kg/día por vía oral.

Efectos adversos. Puede producir eritema, hipersensibilidad y cálculos. No debe administrarse en pacientes con insuficiencia renal.

Anfotericina

Indicaciones y dosis. Perros: administrar dosis de 0.5-1 mg/kg en infusión IV continua e incrementar gradualmente hasta llegar a 5 mg/kilogramo.

Efectos adversos. No debe administrarse en pacientes con insuficiencia renal; puede provocar nefrotoxicosis.

Antimoato de meglubina

Indicaciones y dosis. Perros: para el tratamiento de leishmaniasis crónica y aguda en perros la dosis es de 80-100 mg/kg por la vía IM o subcutánea.

Isotionato de pentamidina

Su nombre químico es 4,4'-[1,5-pentanodil-bis(oxi)] bisbencen-carboximidamida; 4,4'-(pentametilen-dioxi) dibenzamidina; tiene peso molecular de 340 Da y su fórmula condensada es $C_{19}H_{24}N_4O_2$.

Indicaciones y dosis. Perros: para el tratamiento de leishmaniasis cutánea y visceral la dosis es de 3-4 mg/kg por vía IM (10 aplicaciones).

Efectos adversos. No debe administrarse si existen trastornos metabólicos, insuficiencia hepática o problemas hematológicos.

Teilericidas

Theileria spp. es un parásito que afecta a bovinos y ovinos, principalmente en lugares tropicales. Se encuentra en los eritrocitos y linfocitos.

Buparvacuona

Su nombre químico es 2-[[4-(1,1-dimetiletil)-ciclohexil]-metil]-3-hidroxi-1,4-naftalen-diona; tiene peso molecular de 326.4 Da y su fórmula condensada es $C_{21}H_{26}O_3$.

Indicaciones y dosis. Bovinos: es una hidroxinaftoquinona útil, cuya dosis es de 2.5-5 mg/kg por vía intramuscular.

La DL_{50} en ratas es >2 g/kg por vía oral.

Primaquina

Su nombre químico es N4-(6-metoxi-8-quinolinil)-1,4 pentanodiamina.

Farmacocinética. Después de administrarla en bovinos, la $Cp_{máx}$ es de 0.50 ng/ml en un tiempo de 1 h 30 min; su vida media es de 15 h. Se metaboliza por carboxilación, generando la carboxiprimaquina.

Indicaciones y dosis. Bovinos: está comprobada su eficacia contra *Theileria annulata* en dosis de 30-50 mg/kg por la vía SC o intravenosa.

Toxoplasmacidas

Sulfadiazina/trimetoprim

Indicaciones y dosis. Perros: es una combinación eficaz en casos de toxoplasmosis, y se administra a razón de 15 mg/kg VO bid-tid, pero está contraindicada durante la gestación por sus efectos teratógenos. Para el tratamiento de la coccidiosis la dosis es de 30 mg/kg/día/10 días por vía oral.

Gatos: para el tratamiento de la toxoplasmosis se administra una dosis de 15 mg/kg VO dos veces al día.

Sulfadiazina-pirimetamina

Farmacocinética. La CMI de la pirimetamina contra *Toxoplasma gondii* es de 0.1-0.2 µg/mililitro.

Indicaciones y dosis. PERROS: se menciona que esta combinación puede ser útil en el tratamiento de perros infectados por *Neospora caninum* a razón de 1 mg/kg/día de pirimetamina en combinación con 12.5 mg/kg de sulfadiazina, ambas VO durante cuatro semanas.

GATOS: es útil en casos de toxoplasmosis felina a razón de 1 mg/kg/día en combinación con 25 mg/kg de sulfadiazina, durante 14-28 días.

EQUINOS: para el tratamiento de la mioencefalitis equina se recomienda administrar 16.7 mg/kg de sulfadiazina en combinación con 1 mg/kg/día de pirimetamina. El promedio de duración del tratamiento necesario para mejorar el estado del animal puede ser de 130 días o más. Al concluir el tratamiento se recomienda realizar pruebas de líquido cefalorraquídeo para comprobar que ya no está presente *Sarcocystis neurona*. Se sugiere administrar una dosis de ácido fólico de 0.09-0.18 mg/kg por VO 1 h antes del alimento. Cuando un caballo está recibiendo tratamiento con pirimetamina es conveniente proporcionar pasto fresco para prevenir la deficiencia de ácido fólico, debido a que el pasto lo tiene en concentración dos veces superior a la del heno.

Clindamicina

Es eficaz contra *Toxoplasma sp.* en perros y gatos a razón de 25 a 50 mg/kg. Puede inducir vómito. Si se combina con pirimetamina aumenta su efecto.

Agentes usados contra otras parasitosis

Artemisina

Su nombre químico es [3R-(3α,5β,6β,8β,9α,12β, 12R)]-octahidro-3,6,9-trimetil-3,12-epoxi-12H-pirano[4, 3-j]-1,2-benzodiazepina-10(3H)-1-ona. Es un compuesto obtenido de *Artemisia annuun*.

Indicaciones y dosis. El fármaco puede ser administrado por las vías IV, IM y VO. Actúa contra *Plasmodium sp.*

PERROS Y GATOS: la dosis es de 80 mg cada 6 h/2 días por VO; por la vía IM o IV la dosis disminuye a 20 mg cada 6 h/2 días.

Acetarsol

Es un compuesto poco soluble en agua, excepto si es alcalina y contiene 27% de arsénico. Es un agente utilizado desde 1924 contra las amibiasis.

Farmacodinámica. Actúa básicamente desacoplando la fosforilación oxidativa en las mitocondrias.

Farmacocinética. Se absorbe poco en el tubo digestivo, pero la absorción se incrementa al aumentar la dosis. Se concentra en todos los tejidos y en especial en piel, faneras y pelo, donde la queratina y el arsénico forman complejos poco solubles. Se biotransforma probablemente por metilación y se elimina por las vías renal y hepática.

Indicaciones y dosis. AVES: 10-20 mg/kg. Se utiliza contra histomoniasis del pavo, *Trichomona sp.* y espiroquetosis aviar.

TERNEROS: 7 g/250 kilogramos.

CERDOS: antes se empleaba en la disentería porcina; la dosis es de 0.5 g/cerdo adulto.

GATOS: 65 a 130 mg/gato.

PERROS: 0.1 a 0.5 g/perro y hasta 3 gramos.

Efectos adversos. Su alta toxicidad ha causado que ya casi no se le utilice, dado que sus efectos tóxicos son múltiples y pueden presentarse en forma aguda.

Resistencia a los antiparasitarios

Tanto los virus como bacterias, helmintos e insectos poseen enorme facilidad para generar resistencia contra los fármacos a los que son expuestos. Entre los factores que desencadenan este fenómeno se encuentran:

1. Uso continuo e indiscriminado de los fármacos.
2. Administración de dosis subterapéuticas y periodos de aplicación muy cortos.
3. Falta de alternancia de fármacos, en especial cuando ésta se basa en nombres y no en grupos de fármacos.
4. Condiciones zoosanitarias inadecuadas.
5. Inexistencia de un plan técnicamente elaborado para el control de las parasitosis.

Parte VII

Fármacos que actúan sobre el sistema nervioso autónomo

24

Fármacos parasimpaticomiméticos

Este capítulo comprende:

- **Clasificación de los fármacos que actúan sobre el sistema nervioso autónomo**
- **Fármacos parasimpaticomiméticos**
  - Tipos de receptores
  - Acciones colinérgicas muscarínicas
  - Acciones colinérgicas nicotínicas
  - Parasimpaticomiméticos de efecto directo
  - Parasimpaticomiméticos de efecto indirecto

Clasificación de los fármacos que actúan sobre el sistema nervioso autónomo

El sistema nervioso autónomo (involuntario o visceral) comprende una gran red de nervios y ganglios que inervan y regulan la actividad de casi todos los órganos y tejidos, con excepción del músculo estriado. Dicho sistema se divide de la siguiente manera:

- SNA parasimpático (craneosacro)
- SNA simpático (toracolumbar)

En realidad, el SNA no sufre de enfermedades y casi no altera sus funciones, como sucede comúnmente con otros sistemas y aparatos, pero la modificación de su funcionamiento puede resultar útil para un tratamiento determinado. La disautonomía y la miastenia grave son en extremo raras en veterinaria.

Los medicamentos que actúan sobre el sistema nervioso autónomo modifican las acciones de éste y de tal modo se logran efectos *miméticos* (similares a los producidos ya sea por el sistema nervioso simpático o por el parasimpático) o *líticos* (contrarios a los propios de estos sistemas). Existen, por lo tanto, cuatro categorías de fármacos que actúan en el SNA:

1. Parasimpaticomiméticos
2. Parasimpaticolíticos
3. Simpaticomiméticos
4. Simpaticolíticos

Fármacos parasimpaticomiméticos

Tipos de receptores

El nombre de los dos tipos de receptores básicos para la acetilcolina se debe a las sustancias a las cuales son sensibles, y así se tienen los siguientes tipos:

COLINÉRGICOS MUSCARÍNICOS: estimulados selectivamente por la muscarina se localizan en músculo cardiaco, músculo liso y glándulas exocrinas.

COLINÉRGICOS NICOTÍNICOS: estimulados selectivamente por la nicotina se localizan en ganglios parasimpáticos y simpáticos (sensibles al hexametonio), así como en la médula suprarrenal y en la placa neuromuscular (sensibles a la D-tubocurarina).

En virtud de que existen dos tipos de receptores para la acetilcolina, el conocimiento de las acciones muscarínicas y nicotínicas permitirá comprender los alcances y limitaciones de los fármacos de acción autonómica. El objetivo de esta sección es proporcionar al estudiante un recurso adicional para su práctica clínica diaria utilizando la modificación del funcionamiento del SNA.

Acciones colinérgicas muscarínicas

En el corazón:
1. Decremento de la frecuencia del marcapaso
2. Prolongación de la conducción antroventricular
3. Descenso de la contractilidad miocárdica
4. Posible paro cardiaco

En los vasos sanguíneos:
1. Vasodilatación en arteriolas y arterias
2. Hipotensión temporal por vasodilatación cerebral, coronaria, cutánea y esplénica

En el músculo liso:
1. Broncoconstricción
2. Motilidad gastrointestinal aumentada
3. Contracción de vejiga y micción
4. Miosis (constricción del músculo circular del iris)
5. Constricción del músculo ciliar del cristalino
6. Relajación de esfínteres en vías gastrointestinales, conducto biliar y vías urinarias

En las glándulas exocrinas aumentan las secreciones:
1. Salivales
2. Lagrimales
3. Sudoríparas
4. Bronquiales
5. Gástricas (pepsina y ácido)
6. Pancreáticas (tripsina, lipasa y amilasa)
7. Intestinales (en las glándulas de Brunner)

Los efectos muscarínicos de la acetilcolina pueden bloquearse con atropina.

Acciones colinérgicas nicotínicas

Como estos receptores están presentes en ganglios, estimularán tanto el sistema nervioso simpático como el parasimpático. Esto es particularmente evidente si hay un bloqueo de receptores muscarínicos que permitan actuar a la acetilcolina con más selectividad sobre los receptores nicotínicos. Los efectos son:

En el corazón:
1. Taquicardia
2. Aumento del gasto cardiaco

En la médula suprarrenal:
1. Aumento de la liberación de adrenalina y noradrenalina porque las células cromafines tienen receptores

Cuadro 24-1. Clasificación de los principales fármacos parasimpaticomiméticos utilizados

De efecto directo sintéticos*	De efecto directo naturales*	De efecto indirecto reversible**	De efecto indirecto irreversible**
Acetilcolina Metacolina Carbacol Betanecol	Pilocarpina Muscarina Arecolina Nicotina Lobelina	Neostigmina Piridostigmina Fisostigmina Distigmina Edrofonio Ecotiofato Decamerio Tacrino (romotal)	Insecticidas, organofosforados y carbamatos

*Los de efecto directo actúan sobre receptores específicos.

**Los de efecto indirecto inhiben a la acetilcolinesterasa, facilitando el efecto de la acetilcolina.

nicotínicos (por ello se les considera un ganglio del sistema nervioso simpático)

En la placa neuromuscular:

1. Se incrementan las despolarizaciones y por ello las contracciones musculares. Un efecto excesivo origina temblores y contracciones desordenadas, y si no se logra la repolarización, habrá parálisis flácida
2. En el sistema nervioso central aumenta la actividad eléctrica, lo que induce temblores y, en ocasiones, convulsiones

Algunos efectos nicotínicos de la acetilcolina sólo se pueden bloquear con atropina en dosis 10 veces mayores; otros, como las convulsiones, no se bloquean con atropina.

Una vez numeradas las acciones del sistema nervioso parasimpático, se puede hacer una clasificación de los fármacos parasimpaticomiméticos (cuadro 24-1).

Parasimpaticomiméticos de efecto directo

Parasimpaticomiméticos de efecto directo sintéticos

Por lo general, estos fármacos son más resistentes a la acción de la acetilcolinesterasa y por tanto su efecto es más prolongado. La atropina bloquea de manera selectiva los efectos muscarínicos de todos los miembros de este grupo, por ocupación competitiva de los receptores. En el cuadro 24-2 se resumen las propiedades farmacológicas de estos agentes.

Acetilcolina. La acetilcolina es sintetizada a partir de colina y acetilcoenzima A por la colinoacetilasa. Su fórmula química es 2-(acetiloxi)-N,N,N-bromuro de trimetiletanaminio (fig. 24-1). Su fórmula condensada es $C_7H_{16}BrNO_2$. Tiene peso molecular de 226.1 Da. Es muy soluble en agua fría, soluble en alcohol e insoluble en éter. Se descompone en agua caliente o álcalis.

Farmacodinámica. Se almacena en las vesículas que se encuentran en las terminaciones nerviosas, y cuando un impulso nervioso llega a este sitio, se produce la liberación de acetilcolina, la cual se difunde por el espacio sináptico hacia los sitios receptores específicos de la membrana celular posganglionar.

La duración del efecto de la acetilcolina es breve (unos cuantos milisegundos) debido a que es hidrolizada rápidamente por la enzima colinesterasa, que la desdobla en colina y acetato. Esta colinesterasa específica se encuentra en las terminaciones nerviosas, y una enzima análoga (seudocolinesterasa), en los eritrocitos.

Cuadro 24-2. Propiedades farmacológicas de los parasimpaticomiméticos sintéticos de efecto directo

Sensibilidad a la colinesterasa	Metacolina	Carbacol	Betanecol
Efecto nicotínico	**Débil**	**Más fuerte**	**Sin efecto**
Muscarínicos:			
Cardiovascular	+++	+	−/+
Vías urinarias	++	+++	+++
Gastrointestinal	++	+++	+++
Ojo	+	++	++
Usos	Taquicardia auricular paroxística: 10-20 mg SC	Glaucoma 0.5-1% vía oftálmica	Retención urinaria, íleo paralítico

CH_3—C—O—O—CH_2—CH_2—N(CH_3)(CH_3)—CH_2

Fig. 24-1. Fórmula de la acetilcolina.

H_2—N—C—O—CH_2—CH_2—N(CH_3)(CH_3)—CH—Cl

Fig. 24-3. Fórmula estructural del carbacol.

Indicaciones. La acetilcolina no es útil en la terapéutica porque es muy inestable y susceptible a la acción enzimática. No es posible dosificarla, y al administrarla, aun por vía IV, los efectos que produce son muy variables; por ello se ha recurrido a la síntesis de varios análogos como los que se mencionan en los párrafos siguientes.

Metacolina. Su fórmula química es 2-(acetiloxi)-N, N,N-trimetil-1-cloruro de propanaminio (fig. 24-2). Su fórmula condensada es $C_8H_{18}ClNO_2$. Tiene peso molecular de 195.7 Da y olor a pescado. Es soluble en agua, alcohol y cloroformo e insoluble en éter.

Farmacodinámica. Posee efectos muscarínicos y nicotínicos. Es destruida por la acetilcolinesterasa en forma más lenta que la acetilcolina.

Indicaciones y dosis. Ejerce sus acciones predominantes a nivel del sistema cardiovascular. En el perro, al administrar una dosis de 10-30 mg por vía SC, los efectos cardiovasculares tienen duración hasta de 30 min. No se debe administrar por VO, pues predominan los efectos GI. Su antídoto es la atropina.

Carbacol. Es un éster de la colina que no es destruido por las colinesterasas. Su fórmula química es 2-[(aminocarbonil)oxi]-N,N,N-cloruro de trimetiletanaminio; (2-hidroxietil)trimetil cloruro de carbamato amónico (fig. 24-3). Tiene peso molecular de 182.6 Da y su fórmula condensada es $C_6H_{15}ClN_2O_2$. Es un cristal y no tiene olor.

Farmacodinámica. Es más potente y su efecto es de mayor duración que el de la metacolina. Su acción es más selectiva por la vía GI y por la vejiga urinaria. Sus efectos muscarínicos son igual de potentes que los nicotínicos.

Indicaciones y dosis. Puede ser útil en los siguientes casos:

- En el glaucoma, para reducir la presión de la cámara anterior del ojo. Se aplica en forma de pomada de uso tópico al 0.5-1 por ciento.
- Para impactación simple y atonía no obstructiva del rumen, en dosis de 2 mg/vaca/1-2 h.
- En la terapéutica del cólico por impactación simple no obstructiva o por atonía; se utiliza a razón de 0.25-2 mg/potrillo o caballo, por vía IM o SC.
- Como estimulante del músculo uterino facilita el parto, sobre todo en la preñez a término, con dosis de 2 mg/cerda por vía SC, pero aumenta el peristaltismo.
- Es un agente útil para el tratamiento de cólico en caballos.

Efectos adversos. El carbacol provoca salivación profusa. Su potencia obliga a utilizarlo con suma precaución en casos de atonías e impactaciones. Si al animal se le ha administrado aceite mineral o cualquier otro catártico suave, sólo se utiliza carbacol si éstos no han surtido efecto. Tiene un margen de seguridad muy estrecho.

Betanecol. El betanecol es un éster de acción colinérgica que físicamente se encuentra en forma de polvo cristalino con ligero olor a pescado. Es soluble en agua y alcohol. Tiene pH de 5.5-7.5. Se puede esterilizar, sin que pierda su potencia. Su nombre químico es 2-[(aminocarbonil)oxi]-N,N,N-trimetil-1-cloruro de propanaminio; carbamato de (2-hidroxipropil) cloruro de trimetilamonio (fig. 24-4). Su fórmula condensada es $C_7H_{17}ClN_2O_2$ y tiene peso molecular de 196.7 Da. Este éster de la colina es muy estable porque no es hidrolizado por la acetilcolinesterasa.

Farmacodinámica. En las dosis utilizadas estimula directamente los receptores colinérgicos muscarínicos.

O CH3 CH3 O N+(CH3)3 Cl−

Fig. 24-2. Fórmula estructural de la metacolina.

H2N O N+(CH3)3 O CH3 Cl−

Fig. 24-4. Fórmula estructural del betanecol.

Es más resistente que la acetilcolina a la hidrólisis por la acetilcolinesterasa, de modo que su efecto es más prolongado.

Indicaciones y dosis. Su efecto colinérgico es débil, pero de duración prolongada y predominantemente muscarínico. En medicina veterinaria se utiliza para estimular las contracciones de la vejiga urinaria en pequeñas especies, a través de los siguientes efectos que son visibles en 30-60 min:

- Incrementa el tono y la actividad peristáltica del estómago e intestinos.
- Aumenta la secreción de líquidos gástricos y pancreáticos.
- Eleva el tono muscular de la vejiga.
- En dosis elevadas por vía parenteral puede incrementar las secreciones bronquiales y la constricción bronquial, y causa miosis, lagrimeo y salivación.
- Al administrarse por VO o SC tiene efectos en el GI y en el aparato urinario.

PERROS: la dosis es de 2.5-10 mg/perro de talla mediana/8 h por vía SC, o 5-25 mg/8 h por VO. En caso de retención urinaria y distensión vesical posoperatorias, es útil a razón de 1.5-2.0 mg/perro de talla mediana por vía subcutánea.

GATOS: es útil en el tratamiento de la urolitiasis y la atonía intestinal en dosis desde 1 mg/animal/día por vía SC, hasta 2.5-5 mg/animal/8-12 h por vía oral.

CABALLOS: para retención urinaria y distensión vesical posoperatorias: 7 mg/animal por vía subcutánea.

Efectos adversos. Cuando se administra por VO en pequeñas especies son posibles vómito, diarrea, salivación y anorexia. Por vía SC o con una sobredosis, se producen arritmias e hipotensión. No se recomiendan las vías IV e IM, excepto en casos de urgencia, en los que incluso se puede usar la vía intravenosa.

Interacciones. El antídoto en caso de sobredosis es la atropina, debido a que actúa antagónicamente. En casos de broncoespasmo se puede administrar, además, adrenalina.

No se debe administrar junto con otros fármacos colinérgicos (p. ej., carbacol) o fármacos anticolinesterasa (neostigmina), debido a que los efectos aditivos pueden causar toxicosis intensa.

Parasimpaticomiméticos de efecto directo naturales

Pilocarpina. Este alcaloide natural proviene de *Pilocarpus jaborandi* o *P. microphilus*. Su nombre químico es (3S-cis)-3-etildihidro-4-[1-metil-1H-imidazol-5-il-metil]-2(3H9-furanona) (fig. 24-5). Produce su acción en forma directa sobre las terminaciones nerviosas posganglionares colinérgicas efectoras. Sus efectos colinérgicos son bloqueados por la atropina.

Fig. 24-5. Fórmula estructural de la pilocarpina.

Indicaciones y dosis. Su acción es principalmente muscarínica y un poco nicotínica.

PERROS: es el único fármaco parasimpaticomimético natural de acción directa que se usa clínicamente en casos de glaucoma crónico simple y para reducir la presión de la cámara anterior del ojo. Causa contracción del músculo circular y miosis. Se aplica directamente en el ojo cada 8-12 h, en concentración de 1-2 por ciento.

VACAS: se ha utilizado también como procinético en atonías intestinales, en dosis de 5-25 mg/animal por vía subcutánea.

Efectos adversos. Provoca salivación profusa e hipersecreción gástrica y de la mucosa bronquial. Inicialmente puede producir irritación gástrica. No es recomendable en casos de glaucoma secundario. En ocasiones causa vómito y diarrea.

Muscarina. Su nombre químico es [2S-(2α,4β,5α)]-tetrahidro-4-hidroxi-N,N,N,5-tetrametil-2-furanmetanaminio (fig. 24-6). Su fórmula condensada es $C_9H_{20}NO_2$. Es muy soluble en agua y etanol. No posee importancia terapéutica, pero el hongo del cual se extrae puede causar intoxicaciones bastante graves de estimulación parasimpática, que son antagonizadas por la atropina. La DL_{50} en el ratón es de 0.23 mg/kg por vía intravenosa.

Arecolina. Es un alcaloide obtenido de la planta *Areca catechu*. Su nombre químico es 1,2,5,6-tetrahidro-1-metil-3- ácido metiléster-piridincarboxílico; metil-1,2,5,6-tetrahidro-1-metilnicotinato (fig. 24-7). Su fórmula condensada es $C_8H_{13}NO_2$. Tiene peso molecular de 155.2 Da. Es un aceite con pKa de 6.8. La DL_{50} en ratones y perros es de 100 mg/kg por vía SC. Su efecto nicotínico

Fig. 24-6. Fórmula estructural de la muscarina.

Fig. 24-7. Fórmula estructural de la arecolina.

es mínimo: estimula los receptores muscarínicos glandulares, del músculo liso y del miocardio. Su efecto es similar al de la pilocarpina, pero más potente que ésta. Era útil como cesticida, pero en la actualidad existen mejores opciones y no se usa más para ese fin; también se usaba como catártico.

Nicotina. Se obtiene naturalmente de las hojas de *Nicotiana tabacum* y *N. rustica*. Su nombre químico es (S)-3-(1-metil-2-pirrolidinil)piridina (fig. 24-8). Su fórmula condensada es $C_{10}H_{14}N_2$ y tiene peso molecular de 162.2 Da. Es un extracto oleoso, de color amarillo pálido, y sus sales son clorhidrato, diclorhidrato, sulfato, bitartrato, cloruro de zinc, salicilato y polacrilato.

Farmacocinética. La nicotina se absorbe en el tubo GI, aparato respiratorio y piel intacta.

Indicaciones y dosis. En la actualidad sólo se utiliza para clasificar los efectos de la acetilcolina. Puede ser útil como insecticida, fumigante y antihelmíntico.

La DL_{50} en el ratón es de 0.3 mg/kg por vía IV, 9.5 mg/kg por vía IP y 230 mg/kg por vía oral.

Efectos adversos. Los efectos de una sobredosis incluyen salivación, náuseas, dolor abdominal, vómito y diarrea. Puede afectar el SNC provocando depresión, parálisis, dolor de cabeza, agitación, trastornos auditivos y visuales, confusión, debilidad e incoordinación. La respiración comienza a ser rápida y la presión aumenta. Se producen convulsiones, postración, disnea y en casos extremos la muerte.

Lobelina. Este alcaloide natural produce efectos similares a los de la nicotina, pero más débiles. Su nombre químico es [2R-[2α,6α(S*)]]-2-[6-(2-hidroxi-2-feniletil)-1-metil-2-piperidinil]-1-feniletanona; 2-[6-(β-hidroxifenetil)-1-metil-2-piperidil]-acetofenona (fig. 24-9). Tiene peso molecular de 337.4 Da y su fórmula condensada es $C_{22}H_{27}NO_2$. Es poco soluble en agua y soluble en alcohol, cloroformo y benceno. Sus sales son clorhidrato y sulfato. Se ha utilizado como estimulante respiratorio y tónico ruminal.

Fig. 24-8. Fórmula estructural de la nicotina.

Parasimpaticomiméticos de efecto indirecto

Inactivación de la acetilcolinesterasa

Ambos grupos de parasimpaticomiméticos (de efecto reversible o irreversible) inactivan la acetilcolinesterasa (ACE), formando un complejo. La ACE también posee capacidad de unirse con el receptor colinérgico. Neostigmina, fisostigmina y edrofonio inactivan temporalmente la ACE y, por tanto, ésta es incapaz de inactivar la acetilcolina presente. En el caso de los organofosforados, la misma enzima acetilcolinesterasa hidroliza con rapidez el insecticida, pero forma un complejo enzimático fosforilado que se disocia muy lentamente, o bien que no se disocia, con lo que la enzima tarda en actuar.

Parasimpaticomiméticos de efecto indirecto reversible

Indicaciones y dosis. Estos fármacos inhiben la acetilcolinesterasa y sus principales usos son:

- Como antídotos en casos de sobredosis de relajantes musculares, ya que compiten con la acetilcolina por sus receptores y permiten que proporcionalmente se establezca un antagonismo competitivo favorable para la acetilcolina, pues ésta es destruida menos por la acetilcolinesterasa, lo que permite que se restablezca el tono muscular. Los resultados son variables.
- En particular la neostigmina y el edrofonio se utilizan en el tratamiento de la *miastenia grave*, una de las pocas enfermedades del sistema nervioso simpático y que consiste en una atonía muscular por deficiencia de acetilcolina en la placa neuromuscular. En este caso

Fig. 24-9. Fórmula estructural de la lobelina.

las dosis varían mucho, dependiendo de la respuesta del paciente. La terapéutica de la miastenia grave debe realizarse bajo la estricta supervisión del médico veterinario, pues la sobredosis de neostigmina, edrofonio o prostigmina puede inducir un bloqueo neuromuscular *per se*, sólo que de tipo espástico.

Efectos adversos. Se debe evitar la medicación con anticolinesterásicos en pacientes asmáticos o con problemas respiratorios similares. La sobredosis de estos fármacos se manifiesta con náusea, vómito, salivación, diarrea, cólicos, temblor muscular, convulsiones y finalmente toda la serie de signos muscarínicos y nicotínicos clásicos de hiperexcitación del sistema nervioso parasimpático.

Neostigmina. La neostigmina es un éster del ácido carbámico y químicamente es un compuesto cuaternario de amonio sintético con acción parasimpaticomimética. Se encuentra en forma de polvo y es cristalino, inodoro, de sabor amargo y muy soluble en agua y alcohol. Su nombre químico es 3-[[(dimetilamino)-carbonil]-oxi]-N,N,N-trimetilbencenaminio (fig. 24-10). Su fórmula condensada es $C_{12}H_{19}N_2O_2$.

Farmacodinámica. Es un anticolinesterásico sintético cuya acción es más prominente en la unión neuromuscular y en el intestino. Reacciona con la superficie de la enzima para formar una enzima carbamilatada. Ésta se reactiva más lentamente que cuando reacciona con la acetilcolina. En otras palabras, son sustratos competitivos con afinidad mayor por la enzima (la neostigmina a igual concentración puede combinarse con 10 000 moléculas, mientras que la acetilcolina sólo con 1). La duración del efecto varía de dos a ocho horas.

Indicaciones y dosis. Es un antídoto del curare, eficaz por las vías SC o IV. Puede aplicarse en el ojo y se emplea en ocasiones junto con la atropina para potenciar sus efectos nicotínicos.

Perros y gatos: se utiliza en el tratamiento y diagnóstico de la miastenia grave.

- Para el diagnóstico: 40 µg/kg vía IM o 20 µg/kg vía subcutánea.

Fig. 24-10. Fórmula estructural de la neostigmina.

- Para el tratamiento: 10 µg/kg vía IM o subcutánea.
- Como antídoto en intoxicaciones por bloqueadores neuromusculares: 40 µg/kg por vía IM o subcutánea.

Caballos: útil en casos de retención urinaria y como antídoto contra relajantes musculares no despolarizantes en dosis de 22 µg/kg por vía SC. Se emplea también en el tratamiento del íleo paralítico en una dosis de 2-4 mg/2 h por vía SC, hasta que se recupere la motilidad.

Bovinos y ovinos: está indicada en el tratamiento de la atonía ruminal, para el vaciamiento de la vejiga y como estimulante de las contracciones musculares en dosis de 22-33 µg/kg por vía subcutánea.

Cerdos: 44-66 µg/kg vía IM. La frecuencia y duración del tratamiento varían según la respuesta del animal.

Efectos adversos. La sobredosis de este fármaco puede provocar bloqueo neuromuscular *per se*. No se debe utilizar en animales con obstrucción urinaria o intestinal, asma, broncoconstricción, neumonía o arritmias cardiacas.

Puede provocar diarrea e incremento en la producción de secreciones GI, miosis, bradicardia, debilidad muscular y constricción bronquial. Cuando se presenta toxicosis por neostigmina se puede utilizar atropina como antídoto. Está contraindicada en los últimos meses de la gestación.

Interacciones. Se sabe que los aminoglucósidos tienen cierta actividad como bloqueadores neuromusculares y disminuyen la eficacia de la neostigmina en el diagnóstico y tratamiento de la miastenia grave.

Los corticosteroides y el Mg^{2+} disminuyen la actividad de la neostigmina. Las acciones del pancuronio y de la tubocurarina son antagónicas a la de la neostigmina. La atropina antagoniza los efectos muscarínicos de la neostigmina y resulta útil en casos de intoxicación.

Piridostigmina. Su nombre químico es 3-[[(dimetilamino)-carbonil]-oxi]-1-bromuro de metilpiridinio; 3-hidroxi-1-dimetilcarbamato de bromuro de metilpiridinio. Su fórmula condensada es $C_9H_{13}BrN_2O_2$ (fig. 24-11). Tiene peso molecular de 261.1 Da. Es muy soluble en agua y alcohol e insoluble en éter, acetona y benceno. Es un compuesto cuaternario de amonio que actúa contra la acetilcolinesterasa. Físicamente es un polvo cristalino, amargo y soluble en agua y alcohol.

Farmacodinámica. Es un fármaco similar a la neostigmina, pero su efecto se establece lentamente y su duración es más prolongada. La piridostigmina forma un complejo con la acetilcolinesterasa que se hidroliza con lentitud, lo que permite que la acetilcolina se acumule y su actividad perdure más tiempo. Con las dosis usuales no produce efectos en el sistema nervioso central.

Farmacocinética. Se absorbe poco en la vía GI y su efecto comienza en 1 h. Se distribuye a la mayoría de los

Fig. 24-11. Fórmula estructural de la piridostigmina.

Fig. 24-12. Fórmula estructural de la fisostigmina.

tejidos pero no ingresa en cerebro o grasa. Atraviesa la placenta. Se metaboliza en el hígado y la colinesterasa la hidroliza.

Indicaciones y dosis. PERROS: es eficaz en el tratamiento de la miastenia grave adquirida, pero no en la congénita. La dosis es de 0.2-2 mg/kg/8-12 h por vía oral.

GATOS: para el tratamiento de la miastenia grave la dosis máxima es de 0.25 mg/kg/día por vía oral.

Efectos adversos. Está contraindicada en pacientes con obstrucciones GI y urinaria físicas y mecánicas. Se debe administrar con precaución en pacientes con broncoespasmo, epilepsia, hipertiroidismo, bradicardia, arritmias o úlceras gastrointestinales.

Puede causar náuseas, vómito, diarrea, salivación, incremento de las secreciones bronquiales, edema pulmonar, parálisis respiratoria, miosis, visión borrosa y lagrimeo. En casos de sobredosis administrar atropina.

Interacciones. El magnesio puede antagonizar el efecto de la neostigmina. Los aminoglucósidos y algunos antiarrítmicos y anestésicos suelen interferir en el diagnóstico de la miastenia grave. Los corticosteroides pueden disminuir los efectos de la neostigmina.

Antagoniza los efectos de pancuronio, tubocurarina, etcétera.

La atropina antagoniza los efectos de la piridostigmina.

Fisostigmina. Es un alcaloide natural que fue muy popular en el pasado. Su nombre químico es (3αS-*cis*)-1,2,3,3α,8,8α-hexahidro-1,3α,8-trimetilpirrol-2,3-β- indol-5-ol; éster de metilcarbamato (fig. 24-12). Su fórmula condensada es $C_{26}H_{31}N_5O_2$ y tiene peso molecular de 275.3 Da. Es poco soluble en agua, benceno y cloroformo. La DL_{50} en ratón es de 4.5 mg/kg por vía oral.

Indicaciones y dosis. Penetra fácilmente en el SNC y puede aplicarse en dosis de 1-2 mg por vía IV lenta para estimular y controlar las manifestaciones de intoxicación nerviosa producidas por fármacos tricíclicos y anticolinérgicos.

Es útil como miótico, y se utiliza para contraer la pupila en casos de glaucoma con 1-2 gotas de una solución al 0.25%/2-3 veces al día administrando por lo menos una vez al día al otro ojo, para evitar desequilibrios unilaterales.

RUMIANTES: la fisostigmina se puede utilizar en dosis de 3-4.5 mg para estimular la motilidad ruminal en casos de impactación o atonía simple (sin obstrucción).

Efectos adversos. Con dosis excesivas de fisostigmina, se produce primero un efecto de estimulación seguido por una acción depresora sobre el SNC y especialmente sobre el centro respiratorio. La fisostigmina es muy tóxica y su empleo clínico es muy limitado. Cuando un animal muere por envenenamiento de fisostigmina, la causa de su muerte se debe a parálisis respiratoria. No se debe utilizar durante la preñez, pues induce abortos en la mayor parte de los casos.

Distigmina. Es una variante de la piridostigmina. Su nombre químico es 3,3'-[1,6-hexanodiilbis-[(metilimino)-carbonil]oxi]bis-[1-metilpiridinio] dibromuro; 3-hidroxi-1-metilpiridinio-bromuro hexametilenbis-[metilcarbamato]. Se puede aplicar por VO o IM en la terapéutica de la retención urinaria posoperatoria. También se puede usar como coadyuvante del tratamiento de la miastenia grave. Su efecto es de mayor duración que el de la neostigmina o la piridostigmina.

Edrofonio. Es un compuesto cuaternario de amonio sintético con acción parasimpaticomimética. Su nombre químico es N-etil-3-hidroxi-N,N-cloruro de dimetilbencenaminio; etil (*m*-hidroxifenil) cloruro de dimetilamonio (fig. 24-13). Su fórmula condensada es $C_{10}H_{16}ClNO$ y tiene peso molecular de 201.7 Da. Su pH es de 4-5. Es muy soluble en agua y alcohol e insoluble en cloroformo y éter. Se encuentra en el mercado en forma de polvo, es cristalino y tiene sabor amargo. Es bioquímicamente similar a la neostigmina, pero la duración de su efecto farmacológico es muy corto, además de que posee actividad estimulante directa sobre la unión neuromuscular.

Fig. 24-13. Fórmula estructural del edrofonio.

Farmacodinámica. Se une a la acetilcolinesterasa por muy poco tiempo. La acumulación de acetilcolina produce miosis, incremento del tono muscular esquelético e intestinal, broncoconstricción, salivación, debilidad y bradicardia.

Farmacocinética. Sólo es eficaz cuando se administra parenteralmente. Por vía IV su efecto comienza en 1 min y persiste hasta por 10 minutos.

Indicaciones y dosis. El uso primario del edrofonio es como método diagnóstico de la miastenia grave debido a que su efecto dura poco; su aplicación terapéutica es cuestionable.

PERROS: como método diagnóstico la dosis es de 0.1-0.2 mg/kg por vía IV; cuando existe miastenia grave y se administra edrofonio, se produce un aumento de la fuerza muscular.

GATOS: como método diagnóstico la dosis es de 0.25-0.5 mg/animal por vía intravenosa.

CABALLOS: se administra una sola dosis de 0.5-1 mg/kg vía intravenosa.

El edrofonio se utiliza como antídoto contra sustancias curariformes. Una dosis por vía IV termina su acción en 5 min, pero se debe evitar la sobredosificación, por el peligro de inducir un bloqueo neuromuscular prolongado. Por ello, si se empleó como antídoto de un relajante muscular, debe observarse si el paciente se recuperó totalmente después de 10-15 minutos.

PERROS: 2-10 mg/animal por vía IV o IM, hasta obtener efecto.

CABALLOS: hasta 50 mg/animal, hasta obtener efecto. Éste llega a ser rápido y breve (10-30 min).

Efectos adversos. Está contraindicado en pacientes asmáticos y en obstrucciones GI y urinarias. Se debe tener precaución en pacientes con bradicardia o bloqueo atrioventricular. No se sabe si es seguro durante la gestación y si llega a la leche materna.

La sobredosificación con edrofonio causa vómito, diarrea, náuseas, salivación, debilidad, aumento de las secreciones bronquiales, edema pulmonar, parálisis respiratoria, miosis, visión borrosa, lagrimeo, bradicardia o taquicardia e hipotensión. El tratamiento de la sobredosificación consiste en administrar atropina.

Interacciones. Los efectos cardiacos son más evidentes cuando se administra el edrofonio junto con digitálicos. Los aminoglucósidos y algunos antiarrítmicos interfieren en el diagnóstico de la miastenia grave cuando se utiliza edrofonio.

Ecotiofato. Este anticolinesterásico es del tipo de los organofosforados. Es un derivado muy potente de la colina. Su nombre químico es 2-[(dietoxifosfinil)-tio]-N,N,N-yoduro de trimetiletianaminio; (2-mercaptoetil)-yoduro de trimetilamonio-O,O-dietilfosfotioato (fig. 24-14). Su fórmula condensada es $C_9H_{23}INO_3PS$. Tiene peso molecular de 383.2 Da. Es soluble en agua, alcohol y cloroformo. Por tener carga positiva no es volátil y no penetra con facilidad en la piel. Su efecto es más prolongado en comparación con otros fármacos de su grupo.

Indicaciones y dosis. El ecotiofato es de uso tópico y tiene un efecto prolongado en el iris, por lo que resulta de utilidad en la terapéutica del glaucoma, sobre todo cuando no se han obtenido resultados con otros agentes como el timolol o la fisostigmina.

CABALLOS: se utiliza al 0.03% y se administra directamente en el ojo cada 12 horas.

Interacciones. La aplicación local del ecotiofato puede generar concentraciones sistémicas significativas, por lo que potencia a otros fármacos parasimpaticomiméticos. También puede potenciar la relajación muscular inducida con suxametonio.

Decamerio. Es similar al ecotiofato. Su nombre químico es 3,3'-[1,10-decanediilbis-[(metilimino)-carboniloxi]]-bis-[N,N,N-trimetilbencenaminio]-dibromuro; (*m*-hidroxifenil)-trimetilamonio bromuro, decametilenbis (metilcarbamato).

Farmacodinámica. Es un inhibidor reversible de la colinesterasa.

Indicaciones y dosis. El decamerio es un fármaco que se utiliza para reducir la presión intraocular en perros. Sólo es útil en casos de glaucoma primario, y tiene la ventaja de que su efecto prolongado permite aplicarlo sólo una o dos veces al día.

Fig. 24-14. Fórmula estructural del ecotiofato.

Fig. 24-15. Fórmula estructural de la tacrina (romotal).

Interacciones. No se recomienda administrarlo con otros inhibidores de la colinesterasa (p. ej. organofosforados o carbamatos), debido a que se potencian los efectos.

Efectos adversos. Está contraindicado durante la gestación. Puede causar inflamación local y efectos sistémicos adversos como vómito, diarrea, incremento de la salivación, efectos cardiacos, etc., que son más frecuentes cuando se administran dosis altas o bien cuando se trata a perros muy pequeños.

Tacrina (romotal). Es un estimulante cerebral con efectos marcados sobre el centro respiratorio. Su nombre químico es 1,2,3,4-tetrahidro-9-acridinamina; 9-amino-1, 2,3,4-tetrahidroacridina (fig. 24-15).

Farmacodinámica. Es un antagonista no específico del efecto depresor de la morfina, de sus derivados y de los barbitúricos. Sus efectos anticolinesterásicos son muy poderosos y posee además actividad anticolinoacetilasa ligera. Antagoniza el efecto de los relajantes musculares no despolarizantes, pero potencia la acción del suxametonio. En seres humanos se utiliza en la enfermedad de Alzheimer moderada; sin embargo, es hepatotóxica.

Interacciones. El uso conjunto de tacrina y suxametonio debe ir precedido de atropina, para evitar la bradicardia grave que inducen estos fármacos. Eleva los valores de aminotransferasa de alanina.

Parasimpaticomiméticos de efecto indirecto irreversible

En este grupo se incluyen los insecticidas y antihelmínticos organofosforados; estos últimos son muy utilizados en medicina veterinaria.

Farmacodinámica. Inhiben la acetilcolinesterasa, formando un complejo enzimático fosforilado que no se disocia. La antiacetilcolinesterasa también posee la capacidad de unirse al receptor colinérgico (fig. 24-16). La recuperación de la actividad acetilcolinesterásica se logra con acetilcolinesterasa sintetizada *de novo*, por lo que dicha actividad se recupera lentamente. Dependiendo del agente organofosforado, se puede ejercer inhibición de la acetilcolinesterasa potencialmente tóxica, como es el caso de los gases utilizados en guerras, p. ej., Sarin, Tabun y otros.

Fig. 24-16. Secuencia del mecanismo molecular para la inactivación de la acetilcolinesterasa.

Farmacocinética. Anteriormente se utilizaron por su efecto terapéutico en casos de glaucoma de ángulo amplio, en los que se aplicaban localmente algunos organofosforados de pH neutro como el ectiopato. Esta última indicación es poco útil en la actualidad.

Efectos adversos. La intoxicación con insecticidas organofosforados incluye estimulación de los receptores nicotínicos y muscarínicos, con síntomas característicos que resultan evidentes. La incidencia de este tipo de intoxicaciones es muy frecuente en la práctica veterinaria.

Reactivadores de la acetilcolinesterasa. El tratamiento de elección en una intoxicación por organofosforados es la atropina, en dosis de 0.45 mg/kg por vía IV, administrando primero 75% de la dosis y el resto hasta obtener efecto. En ocasiones, los signos de intoxicación reaparecen debido a que ya se ha metabolizado la atropina, y esto se debe a que se requieren de dos a seis meses para lograr un nivel adecuado de función de la acetilcolinesterasa por síntesis *de novo* de ésta. Por ello se recomienda reactivar la acetilcolinesterasa fosforilada. Esta reactivación se logra con derivados de la pralidoxima, como el metil-cloruro de piridina-2-pralidoxima (2-PAM).

Metil-cloruro de piridoxina-2-pralidoxima (2-PAM). Pertenece a un grupo de compuestos conocidos como oximas. Su nombre químico es 2-[(hidroxiimino)-metil]-1-cloruro de metilpiridinio; 2-formi-1-cloruro de metipiridinio oxima (fig. 24-17).

Fig. 24-17. Fórmula estructural del 2-PAM.

Farmacodinámica. Esta sustancia se une electrostáticamente al sitio aniónico de la enzima y el grupo oxima ataca el sitio estereotáctico fosforilado, lo que genera la formación de un complejo oxima-fosfato, dejando libre y activa la acetilcolinesterasa.

Indicaciones y dosis. Se utiliza como antídoto en el envenenamiento por organofosforados. La aplicación constante hace menos eficaz la reactivación de la colinesterasa. Se recomienda que al administrar la 2-pralidoxima el paciente se encuentre atropinizado y con respiración natural o artificial asegurada, debido a que su aplicación no es curativa sino preventiva de una recidiva de los síntomas de intoxicación. La atropina bloquea los receptores muscarínicos y permite que la pralidoxima actúe mejor. Se debe administrar no más de 24 h después de la intoxicación. La dosis de 2-pralidoxima varía con el grado de intoxicación y la especie:

Bovinos y caballos: 10-40 mg/kg por la vía IV o IM (puede administrarse una segunda dosis).

Perros y gatos: 20 mg/kg/8-12 h por la vía IV o intramuscular.

Efectos adversos. Con dosis altas se puede producir bloqueo neuromuscular e inhibición de la acetilcolinesterasa. La administración IV rápida puede provocar debilidad y taquicardia.

Se debe evitar el uso de parasimpaticomiméticos en casos de:

- Obstrucción de las vías gastrointestinales y de la vejiga urinaria, para evitar desgarros y roturas.
- Asma, pues puede incrementar la broncoconstricción.
- Úlceras pépticas, pues el aumento de movilidad aumenta el dolor.
- Hipertiroidismo, por la posibilidad de originar fibrilación auricular.

Interacciones. La pralidoxima no es útil en la intoxicación por organofosforados carbamatos, debido a que tienen un efecto sinérgico.

25 Fármacos parasimpaticolíticos

Este capítulo comprende:

Conceptos generales

Básicamente, el término parasimpaticolítico se refiere al bloqueo de los receptores muscarínicos por antagonismo competitivo, evitando los efectos muscarínicos de la acetilcolina. Sus efectos clínicos en veterinaria se limitan a la medicación preanestésica, para evitar la depresión miocárdica y el bloqueo auriculoventricular. En casos no complicados durante la anestesia se puede prescindir de su uso, ya que la atropina reseca las mucosas y dificulta la recuperación. Los primeros agentes muscarínicos naturales fueron los alcaloides de la belladona, de los cuales los más importantes son atropina y escopolamina, aunque al principio se usaron para producir envenenamiento. A estos fármacos también se les conoce como antimuscarínicos debido a que antagonizan los efectos muscarínicos de la acetilcolina.

Atropina

La atropina se aisló en forma pura en 1831. En 1867 se demostró su efecto bloqueador sobre la actividad vagal en el corazón. Posteriormente se comprobó su efecto inhibidor sobre la secreción salival. En la actualidad ya existen fármacos semisintéticos análogos, principalmente los cuaternarios de amonio y los antimuscarínicos sintéticos. La atropina es una mezcla racémica de D-hiosciamina y L-hiosciamina que se obtiene a partir de la solanácea *Atropa belladona*, aunque también se encuentra en *Datura stramonium*. La forma L es mucho más potente que la D, la cual es prácticamente inactiva. Es un fármaco que ha servido para ejemplificar los efectos de los fármacos parasimpaticolíticos. Físicamente se encuentra en forma de polvo cristalino y es inodora. Es soluble en agua, alcohol y glicerina. Su nombre químico es endo-(+/-)-α-(hidroximetil)-ácido bencenacético 8-metil-8-azabiciclo-[3.2.1]-oct-3-il éster; 1αH,5αH-tropan-3α-ol (+/-)-tropato (éster) (fig. 25-1); su fórmula condensada es $C_{17}H_{23}NO_3$ y tiene peso molecular de 289.3 Da. Se le encuentra en forma de las sales clorhidrato, metilbromuro, metilnitrato y sulfato monohidratado.

Farmacodinámica

Compite por los receptores colinérgicos muscarínicos y al ocuparlos evita que la acetilcolina produzca su acción estimulante efectora. Con dosis altas bloquea los receptores nicotínicos en la unión neuromuscular.

Farmacocinética

Después de administrarse por VO, vía IM o inhalada se absorbe y distribuye bien, llega al SNC, atraviesa la placenta y llega a la leche. Se metaboliza en el hígado y 30-50% de la dosis administrada se elimina sin cambios en la orina.

CH_3 N O OH O

Fig. 25-1. Fórmula estructural de la atropina.

La atropina tiene diversas acciones farmacológicas, las cuales se resumen a continuación.

Aparato circulatorio

Produce bloqueo de los efectos desaceleradores del nervio vago sobre el marcapaso, que da lugar a un dominio simpático, y por tanto hay incremento de la frecuencia y del gasto cardiaco. La atropina puede producir estimulación vagal a nivel de sus núcleos de origen central (en el cerebro), con la posible consecuencia de depresión cardiaca. Sin embargo, este efecto paradójico de la atropina es raro. En la musculatura lisa de los vasos sanguíneos no se observa efecto alguno, porque éstos no poseen inervación parasimpática. Sin embargo, puede ejercer actividad bloqueadora a nivel de estas fibras musculares lisas, lo que explica el enrojecimiento facial característico de la intoxicación con atropina. No se debe administrar en pacientes con insuficiencia mitral o estenosis aórtica, pues se puede generar edema pulmonar cardiógeno por trasmisión retrógrada hacia capilares pulmonares (presión máxima de 120 mmHg o más), generada por la taquicardia que induce la atropina. En contraste, resulta esencial para evitar bradicardia intensa en pacientes con bloqueos de rama, con bradicardias por defecto del marcapaso sinusal o con bloqueos cardiacos, sobre todo si se administra xilacina.

Músculo liso

En el aparato respiratorio se produce broncodilatación por inhibición de los efectos parasimpáticos. Este efecto no es directo. La atropina bloquea la actividad mimética de la acetilcolina y de sustancias afines en las vías GI, lo que provoca decremento del tono muscular, incluyendo el rumen. Este fármaco reduce el tono de la vejiga y aumenta el tono del esfínter vesical, al mismo tiempo que fomenta la retención urinaria.

Ojo

La atropina bloquea el tercer par craneal, con lo que se inhibe la contracción del músculo ciliar del iris y del músculo ciliar del cristalino; esto causa midriasis e inhibición de la respuesta pupilar a la luz. Este efecto se logra con la administración sistémica o local de atropina.

Secreciones glandulares

Disminuye la secreción de glándulas salivales y glándulas sudoríparas. Reduce la producción de lágrimas, lo que origina resequedad de la conjuntiva. Además, aumenta la temperatura corporal. También reduce o inhibe la secreción de las glándulas bronquiales y de las de nariz y faringe. Por estas razones, la atropina se emplea como agente preanestésico. Sin embargo, todo estos efectos pueden empeorar algunas enfermedades pulmonares crónicas.

Glándulas gástricas

Dosis altas de atropina (mas no terapéuticas) pueden inhibir, pero no por completo, las secreciones ácidas del estómago.

Acciones centrales

En dosis terapéuticas no produce efectos colaterales, pero con dosis altas genera irritabilidad, intranquilidad y excitación.

Indicaciones y dosis

Se usa como antiespasmódico cuando hay hipermotilidad de las vías GI e hipertonicidad de la vejiga urinaria y en la sobreestimulación del parasimpático sobre los bronquios. Además, también puede reducir el broncoespasmo.

Como antisecretor es útil para mantener las vías respiratorias libres antes y después de la anestesia. En caballos no se recomienda como preanestésico debido a que produce excitación central, midriasis y decremento de la motilidad intestinal. También puede usarse en el tratamiento de la úlcera péptica, pues reduce las secreciones y la motilidad gástrica, con lo que retarda el vaciado del contenido gástrico.

En oftalmología se utiliza para producir midriasis. Es de utilidad en el examen del fondo del ojo y en la rotura de sinequias entre el iris y el cristalino, asociándola con agentes mióticos como neostigmina, pilocarpina, etc. Para dilatar la pupila se requiere una o dos gotas de una solución al 1 por ciento.

En el corazón, la atropina evita el efecto depresor del vago, por lo que es útil después de infartos, antes de la anestesia y en el bloqueo cardiaco inducido con digitálicos o un idiopático, pero observando las precauciones ya mencionadas.

CABALLOS: se recomienda la aplicación de atropina (0.01-0.02 mg/kg por vía SC), seguida de 1 L de aceite mineral por sonda nasoesofagogástrica, cuando se prevé una cirugía en la que se manipulará mucho el nervio vago, p. ej., en operaciones de ojo, en cirugía abdominal complicada y en cirugía perianal. De esta manera se evita que las fibras aferentes lleguen a estimular el vago y éste responda con una descarga que genere bradicardia intensa o paro cardiaco (reflejo oculocardiaco o viscerocardiaco).

Uno de los usos más comunes de la atropina es para contrarrestar los efectos de los agentes inhibidores de la enzima acetilcolinesterasa (de efecto irreversible en el caso de los organofosforados o reversibles en el caso de la neostigmina). Las dosis que se recomiendan de sulfato de atropina varían desde 0.04 mg/kg por las vías SC, IM o IV (para lograr efectos no drásticos) y hasta 0.5 mg/kg en casos de intoxicación por organofosforados. Se administra a dosis-efecto para evitar la intoxicación por la atropina misma.

La DL_{50} en la rata es de 750 mg/kg por vía oral.

Efectos adversos

No se debe administrar cuando el paciente presente taquicardia, arritmias ventriculares e isquemia. La atropina y fármacos similares pueden inducir un incremento de la presión intraocular y causar ceguera; por tanto, no se deben utilizar en casos de glaucoma.

En caballos se aconseja no administrar más de 0.02 mg/kg, ya que existe el riesgo de que produzca cólicos, los cuales pueden evitarse con la administración oral de 1 L de aceite mineral antes de la cirugía.

A pesar de sus efectos terapéuticos, la atropina puede causar intoxicación letal, cuyos síntomas pueden ser nerviosismo, alucinaciones, tendencias maniacas, sed, pupilas dilatadas, colapso respiratorio, excitación, debilidad, boca seca, piel enrojecida y caliente, fotofobia y visión borrosa, disuria, confusión, incoordinación muscular, disfagia, taquicardia y aumento de la presión sanguínea. En casos de excitación se pueden administrar barbitúricos para lograr sedación. Asimismo puede proporcionarse fisostigmina por vía IV (dosis-efecto) iniciando con 1 mg/30 kg, por vía SC. La administración IV puede producir bradiarritmias por estimulación vagal.

La terapéutica de una intoxicación por atropina es la siguiente:

1. Lavado gástrico y medidas terapéuticas de tipo sintomático para mantener la circulación y la respiración
2. Reducción de la temperatura corporal con esponjas húmedas aplicadas en la piel
3. Cateterismo de la vejiga
4. Aplicación de un miótico

Interacciones

La atropina disminuye la absorción GI de la fenotiazina. Antihistamínicos, procainamidas, quanidinas, meperidinas y benzodiazepinas potencian la actividad de la atropina. Los nitratos y los corticosteroides de larga duración potencian los efectos adversos de la atropina. La atropina potencia la actividad de nitrofurantoína y diuréticos. Es antagónica de la metoclopramida.

Glucopirrolato (glucopirronio)

El glucopirrolato es un compuesto cuaternario de amonio sintético, y recientemente se ha utilizado con éxito como preanestésico en sustitución del sulfato de atropina; su actividad antimuscarínica es potente, y su efecto, más prolongado. Se encuentra en forma de polvo, es de sabor amargo y tiene pH de 2-3. Su nombre químico es 3-[(ciclopentilhidroxifenilacetil)oxi]-1, 1-bromuro de dimetilpirrolidinio; 3-hidroxi-1,1-bromuro de dimetilpirrolidinio-α-ciclopentilmandelato (fig. 25-2). Su fórmula condensada es $C_{19}H_{28}BrNO_3$ y tiene peso molecular de 398.3 Da. Es soluble en agua.

Farmacodinámica

Su mecanismo de acción es similar al de la atropina.

Farmacocinética

Al administrarse por VO no se absorbe completamente y sus efectos persisten durante 8-12 h. Después de la administración IV, su efecto comienza en 1 min. Disminuye la producción de saliva hasta por 7 h. Es poco liposoluble y por ello su penetración en el SNC es muy baja. Una pequeña porción atraviesa la barrera placentaria y se desconoce si llega a la leche. Sólo una pequeña cantidad se metaboliza y el resto se elimina sin cambios por la orina y heces.

Fig. 25-2. Fórmula estructural del glucopirrolato.

Indicaciones y dosis

Reduce la salivación y la producción de secreciones traqueobronquiales y faríngeas. Disminuye secreciones gástricas y respiratorias. Produce una taquicardia menos intensa que la atropina.

Perros y gatos: es un preanestésico para disminuir las secreciones y es seguro durante cesáreas, debido a que no atraviesa la barrera hematoencefálica.

- Como preanestésico se administra una dosis de 0.01-0.02 mg/kg por la vía SC o IM (15 min antes de administrar la anestesia).
- Para el tratamiento de bradiarritmias se administra en perros una dosis de 0.01 mg/kg por vía SC, y en gatos 0.005-0.01 mg/kg por la vía IV o intramuscular.

Bovinos: como preanestésico se administran 5 μg/kg por la vía IM o SC, o 0.0025 mg/kg por vía intravenosa.

Caballos: para el tratamiento de bradiarritmias se administran 0.005 mg/kg por vía IV. Como broncodilatador, se usan 2-3 mg/450 kg de peso/8-12 h por vía intramuscular.

La DL_{50} en perros es de 25 mg/kg vía IV y en gatos es de 283 mg/kg por vía IM. En ratas es de 107 y en ratonas de 196 mg/kg por vía intraperitoneal.

Efectos adversos

Los animales con daño renal o GI eliminan el glucopirrolato lentamente. Produce midriasis y taquicardia. No se debe administrar en hembras gestantes ni en pacientes con glaucoma, íleo paralítico o taquicardia.

Interacciones

Potencia los efectos de antihistamínicos, quinidinas, meperidina, benzodiazepinas, fenotiazina, nitrofurantoína y diuréticos. Es antagónico de la metoclopramida. Los nitratos y los corticosteroides de larga duración potencian los efectos adversos producidos por el glucopirrolato.

Bencetimida

Es un parasimpaticolítico cuyo nombre químico es 3-fenil-1'-(fenilmetil)-[3,4'-bipiperidina]-2,6-diona; 2-(1-benzil-4-piperidil)-2-fenilglutarimida (fig. 25-3); su fórmula condensada es $C_{23}H_{26}N_2O_2$ y tiene peso molecular de 362.4 daltons.

Fig. 25-3. Fórmula estructural de la bencetimida.

Indicaciones y dosis

Se utiliza como antiespasmódico. El efecto inhibidor de la motilidad gastrointestinal puede durar más de 24 h. Sin embargo, el uso más popular de la bencetimida es como antidiarreico en dosis de 0.2 mg/kg por las vías SC, IM u oral. Dado que su efecto es mayor como antihipersecretor que como modificador de la motilidad del tubo GI, el efecto colateral es atonía o hipomotilidad marcada. Es de señalarse que la gran mayoría de los procesos diarreicos cursan con hipomotilidad y baja de tono GI. El concepto erróneo de hipermotilidad se debe a que el desplazamiento rápido de las heces fluidas en dirección anal da la impresión de aumento de motilidad GI, cuando en realidad se trata de desplazamiento facilitado por la fluidificación de las heces en un tubo intestinal flácido abierto.

Efectos adversos

El efecto colateral de la bencetimida como antidiarreico es la atonía, por lo que se aconseja no dosificar el fármaco por más de tres días.

Hioscina metilbromuro (escopolamina)

La escopolamina (hioscina) se obtiene del arbusto *Hyoscyamus niger* (beleño) y de *Scopolia carniolica*. Su nombre químico es [7(S)-(1α,2β,4β,5α,7β)]-α-(hidroximetil)-ácido bencenacético, 9-metil-3-oxa-9-azatriciclo[3.3.1.02,4]-non-7-iléster; 6 β-epoxi-1β-H, 5αH-tropan-3β-ol(-)tropato. Su fórmula condensada es $C_{17}H_{21}NO_4$. Tiene peso molecular de 303.3 Da. Es soluble en agua, alcohol, éter y acetona pero poco soluble en benceno. Se hidroliza fácilmente en medios ácidos o alcalinos. Sales: hidrobromuro trihidratado, clorhidrato, metilbromuro y metilnitrato.

Farmacocinética

Es muy útil por vía parenteral y se absorbe poco por vía oral.

Indicaciones y dosis

Es muy útil para relajar el músculo liso del intestino o de la vejiga, y debido a estos efectos tiene aplicación en imagenología. Se utiliza también como preanestésico.

PERROS Y GATOS: como preanestésico la dosis es de 10-20 µg/kg por vía intramuscular.

Efectos adversos

Grandes dosis de escopolamina provocan delirio y excitación en perros, gatos y caballos.

Interacciones

La escopolamina es ligeramente sedante y puede producir analgesia e hipnosis cuando se combina con derivados de la morfina.

Homatropina

Su nombre químico es endo-(+/−)-α-ácido hidroxibencenacético; 8-metil-8-azabiciclo[3.2.1]oct-3-il éster; 1αH,5αH-tropan-3α-ol mandelato (fig. 25-4). Su fórmula condensada es $C_{16}H_{21}NO_3$. Tiene peso molecular de 275.3 Da. Es poco soluble en agua y soluble en alcohol, benceno, cloroformo, éter y acetona. Sus sales son D,L-hidrobromuro, D,L-clorhidrato y D,L-metilbromuro.

Fig. 25-4. Fórmula estructural de la homatropina.

Indicaciones y dosis

Es un simpaticolítico de corta duración útil en el tratamiento de adhesiones entre el iris y el cristalino. Se usa en solución al 2% para aplicación oftálmica, con la que se produce midriasis. Sus efectos duran unos cuantos días y son fácilmente antagonizados por la fisostigmina.

Diciclomina

Es una amina terciaria con efectos antiespasmódicos. Su nombre químico es [1,1'-biciclohexil]-1-ácido carboxílico-2-(dietilamino)-hidroclorhidrato etil-éster. Su fórmula condensada es $C_{19}H_{36}ClNO_2$. Tiene peso molecular de 345.9 Da y es poco soluble en agua.

Indicaciones y dosis

Este fármaco disminuye los espasmos en músculo liso intestinal, vías biliares, uréteres y útero. Su efecto es de tipo inespecífico y directo sobre la musculatura lisa mencionada. Cuando se emplea en dosis terapéuticas no produce efectos atropínicos en las glándulas salivales, sudoríparas y gastrointestinales.

Ciclopentolato

Su nombre químico es α-(1-hidroxiciclopentil)-ácido bencenacético-2-(dimetilamino)-etil-éster; 1-hidroxi-α-ácido fenilciclopentanoacético-2-(dimetilamino)-etil-éster. Su fórmula condensada es $C_{17}H_{25}NO_3$ y tiene peso molecular de 291.4 daltons.

Indicaciones y dosis

Se utiliza para producir midriasis con aplicación oftálmica en solución al 0.5 a 1 por ciento.

26 Fármacos simpaticomiméticos

Este capítulo comprende:

Clasificación

Las actividades del sistema nervioso simpático están reguladas por neurotransmisores específicos y tipos y subtipos de receptores. La epinefrina (adrenalina) es el principal neurotransmisor de este sistema y participa en muchos procesos que sirven para regular la respuesta a diversos estímulos como actividad física, estrés ambiental, tensión psicológica y pérdida de sangre, entre otros. Existen análogos sintéticos que permiten una dosificación más fácil, un efecto duradero y especificidad.

Los fármacos con acción simpaticomimética pueden dividirse en tres grupos:

1. *De acción directa:* estas sustancias interactúan directamente con el receptor adrenérgico en el órgano efector y producen así su efecto farmacológico. En este grupo se encuentran norepinefrina (noradrenalina) y epinefrina (adrenalina).
2. *De acción indirecta:* estos fármacos provocan la liberación de catecolaminas endógenas (norepinefrina y epinefrina) desde la terminación posganglionar de las fibras simpáticas (norepinefrina) y de la médula suprarrenal (epinefrina). Algunos ejemplos de estos fármacos son tiramina, anfetamina, β-feniletilamina e hidroxianfetamina.
3. *De acción mixta:* los fármacos que pertenecen a este grupo producen su efecto a través de mecanismos directos e indirectos. Son ejemplos de estos fármacos efedrina y fenilpropanolamina.

Receptores adrenérgicos

Para comprender el efecto de los fármacos simpaticomiméticos es necesario conocer los receptores que existen para epinefrina (E; adrenalina) y norepinefrina (NE; noradrenalina). A la fecha, la clasificación de los receptores adrenérgicos más conocida es la de receptores α ($_{1A, 1B, 1D}$ y $_{2A, 2B, 2C}$) y β ($_{1, 2, 3}$). Estos receptores se encuentran en los órganos efectores del sistema nervioso simpático (SNS). Tal clasificación de los receptores permite entender con más claridad las acciones simpaticomiméticas y simpaticolíticas de las sustancias que afectan a esta división del sistema nervioso autónomo (SNA).

Los fármacos que actúan sobre receptores alfa (α) provocan excitación, constricción y aumento de actividades basales.

- Los fármacos que estimulan a los receptores alfa se denominan *agonistas* y son norepinefrina, epinefrina (ambos con efecto también sobre receptores beta), fenilefrina, metoxamina y metaraminol.
- Los fármacos que inhiben a los receptores α se llaman *antagonistas* y son fenoxibenzamina (haloalquilaminas), dibenamina (haloalquilamina), fentolamina y tolazolina (imidazoles), piperoxán y dibozán (benzodioxanos) y azapetina (dibenzazepina).

Los fármacos que actúan sobre los receptores beta provocan inhibición, relajación y depresión de las actividades basales. Sin embargo, hay excepciones, como la estimulación del miocardio y la lipólisis. Por otro lado, los receptores beta pueden ser del tipo β_1 o β_2. Los β_1 se encuentran en el corazón y en el intestino delgado, mientras que los β_2 se hallan en el músculo bronquial, en el sistema vascular y en el útero.

- Los fármacos que actúan sobre los receptores β_1 y β_2 son los agonistas beta: isoproterenol (específicamente beta) y epinefrina (no específicamente beta, debido a que tiene más afinidad por los receptores beta que por los alfa; la estimulación simultánea que produce causa un efecto predominantemente alfa).
- Hay un agonista β_1 específico, la norepinefrina, pero el efecto es exclusivo sobre el corazón.
- Los agonistas β_2 específicos incluyen salbutamol, terbutalina y metaproterenol.
- Los antagonistas de receptores beta son propranolol (antagonista β_1 y β_2), practolol (β_1) y butoxamina (β_2).

Los fármacos agonistas adrenérgicos con efectos sobre el sistema cardiovascular (cuadro 26-1) se pueden dividir en:

a) Fármacos que estimulan el miocardio y elevan la presión arterial: norepinefrina y epinefrina (por su efecto alfa dominante sobre la acción beta).
b) Fármacos que estimulan el miocardio pero generan disminución de la presión arterial: isoproterenol (por su efecto beta).
c) Fármacos que no tienen efecto sobre el miocardio, pero que incrementan la presión arterial: fenilefrina y metoxamina (por su efecto alfa).

Cuadro 26-1. Sustancias que afectan el sistema vascular y el corazón

Sustancia	Sistema vascular		Corazón
	α	β	β_1
Norepinefrina	++	–	++
Epinefrina (dosis baja)	–	++	++
Epinefrina (dosis alta)	++	++	++
Isoproterenol	–	+++	+++
Metoxamina	+++	–	–
Fenilefrina	+++	–	–

Efectos de los fármacos simpaticomiméticos sobre el músculo liso no intestinal

Estos efectos pueden explicarse con base en el hecho de que en el músculo ciliar del ojo, en el bronquial, en el del esófago, en el del estómago y en el detrusor de la vejiga se encuentran principalmente receptores beta. Por tanto, la acción de la norepinefrina será muy débil, la de la epinefrina (adrenalina) será fuerte y bien definida, pero lo será más la del isoproterenol, pues tiene mayor potencia y mayor duración de acción sobre estos receptores. La epinefrina y el isoproterenol se utilizan para inducir broncodilatación, en especial en casos de asma, por acción de la histamina o por efectos de los ésteres de colina.

El músculo radial del iris, el píloro, el esfínter intestinal, el trígono y el esfínter de la vejiga tienen predominantemente receptores alfa. Tanto la epinefrina como la norepinefrina actúan sobre estos receptores y provocan contracción, con lo que ocurren midriasis y supresión temporal del impulso de micción y defecación, pero que puede traducirse en la expulsión de orina, heces, o ambas, por la contracción. El isoproterenol no tiene acción a este nivel.

En el intestino hay receptores alfa y beta, pero en ambos casos su activación causa relajación intestinal, por lo que norepinefrina, epinefrina e isoproterenol provocan relajación y pérdida de la motilidad intestinal.

Los músculos del útero tienen ambos tipos de receptores, y su proporción varía con las especies y con la gestación. El útero se puede relajar al final de la preñez y durante el parto, mientras que se contrae levemente cuando no está gestante. A menudo, la estimulación beta provoca relajación uterina, lo que facilita maniobras obstétricas.

Simpaticomiméticos de acción directa

Epinefrina (adrenalina)

Su nombre químico es (R)-4-[1-hidroxi-2-(metilamino)-etil]-1,2-bencenodiol;(–)-3,4-dihidroxi-α-[(metilamino)-metil]-alcohol bencílico (fig. 26-1). Su fórmula condensada es $C_9H_{13}NO_3$ y tiene peso molecular de 183.2 Da. Sus sales son clorhidrato, D-bitartrato, D,L-3, 4-borato cíclico y D,L-clorhidrato. Es un polvo blanco o blanco cremoso, químicamente clasificado como una arilalquilamina. Se obtiene por síntesis, pero inicialmente se aisló por extracción de la médula suprarrenal. La epinefrina base es poco soluble en agua e insoluble en solventes orgánicos. Para hacerla más soluble se combina con ácidos, con los cuales forma sales; las más utilizadas en veterinaria son clorhidrato, bitartrato y tartrato ácido de epinefrina. En forma de polvo es muy inestable; el aire y la luz la destruyen. En solución ácida con antioxidante, mantiene sus propiedades farmacológicas y puede esterilizarse en autoclave a 115°C por 30 min. Se deberán desechar las soluciones de epinefrina con precipitados, pues éstos son un indicador de que han perdido su actividad. El pH de la presentación comercial es de 2.5-5. Se debe mantener en contenedores opacos, para protegerla del aire y la luz. No se debe utilizar cuando tiene una tonalidad rosada o castaña. Se degrada rápidamente en medio alcalino o con agentes oxidantes.

Esta hormona es producida por la médula suprarrenal en grandes cantidades, como respuesta a estados de tensión, como el miedo agudo (repentino) o crónico y el ejercicio intenso. También se libera epinefrina en situaciones de mal manejo de parvadas o piaras, en caballos con cólico, cuando los animales se enfrentan a un enemigo natural, etc. La epinefrina circula en concentraciones menores que la norepinefrina, pero en situaciones de estrés se encuentra en mayor proporción que ésta. El grado de estrés suele estimarse midiendo el metabolito (ácido vanililmandélico) en orina.

Farmacodinámica

La epinefrina actúa en grado variable en los receptores alfa y beta de las células simpáticas efectoras. A dosis bajas, predomina la afinidad por los receptores beta, pero en general a nivel vascular hay predominio del efecto alfa, esto es, vasoconstricción periférica con aumento de flujo en los grandes vasos. A continuación se enumeran algunos de los efectos que produce la epinefrina en dosis terapéuticas:

En el aparato circulatorio:

- Estimula directamente el miocardio, de manera que aumenta la frecuencia cardiaca y la fuerza de contracción ventricular (receptores β_1). Esta reacción inicial del corazón puede ser seguida por una bradicardia de origen vagal refleja.
- La epinefrina origina una sístole más fuerte y corta; en consecuencia, el gasto cardiaco, el trabajo y el consumo de O_2 son mucho mayores, aunque disminuye la eficacia del volumen-latido. Si bien la epinefrina

Fig. 26-1. Fórmula estructural de la epinefrina.

mejora el flujo sanguíneo cardiaco, no mejora el balance entre el suministro de O_2 y la demanda de éste.

- Puede causar latidos ectópicos, que ocasionan fibrilación auricular, ventricular, o ambas, sobre todo cuando el corazón está previamente sensibilizado por algunos agentes anestésicos, estados de acidez o alcalosis sistémica.
- Aumenta la presión arterial por predominio de la acción en los receptores adrenérgicos alfa.
- No posee efecto directo alguno sobre la circulación del cerebro, porque la presión de los vasos sanguíneos de éste depende tanto de la presión sanguínea sistémica como de los sistemas de autorregulación propios.
- Produce vasoconstricción en piel, mucosas y riñones (receptores alfa).
- Aumenta la capacidad de coagulación sanguínea, probablemente porque acelera la función de los factores intrínsecos de la coagulación, en especial el factor V.

En el músculo:

- En el intestino hay receptores alfa y beta; al interactuar con ellos, la epinefrina produce relajación de la musculatura GI ($\beta_1\beta$) y disminuye la amplitud y la frecuencia de las contracciones intestinales, a la vez que los esfínteres pilórico e ileocecal se contraen (alfa).
- En los músculos bronquiales produce notable relajación (adrenérgicos β_2).
- Provoca contracción del músculo radial del iris y del esfínter de la vejiga (donde predominan los receptores alfa).

En el metabolismo:

- La epinefrina causa hiperglucemia y lactacidemia, moviliza el glucógeno hepático y muscular, promueve la formación de elementos de alta energía e incrementa la concentración sanguínea de ácidos grasos, los cuales pasan al hígado donde el proceso de gluconeogénesis los transforma en elementos energéticos. La elevación de la glucosa sérica después de la administración de epinefrina está relacionada directamente con aumento de la glucogenólisis e inhibición en la liberación de insulina.
- El consumo de oxígeno se incrementa (acción calorígena), probablemente por aumentar el metabolismo de las grasas.
- Si se inyecta la epinefrina de manera rápida en perros, se provoca un incremento en el K^+ plasmático seguido de un descenso prolongado; el incremento se relaciona con la estimulación adrenérgica alfa y beta, mientras que el decremento se debe a la actividad muscular aumentada, mediada por la estimulación adrenérgica beta.

Otros efectos:

- Cuando se administra para contrarrestar un choque anafiláctico, el efecto consiste en que relaja el músculo liso bronquial (rompe el broncoespasmo), dado que actúa como un antagonista fisiológico de la histamina; revierte el colapso cardiovascular, provocado por los mediadores de la reacción anafiláctica, e inhibe la liberación de los mediadores de esta reacción.

Farmacocinética

Los puntos referidos a continuación aplican únicamente a la solución de epinefrina 1:1 000.

- Se inactiva rápidamente en la mucosa intestinal y en el hígado, por lo que no es activa por vía oral.
- Se absorbe lentamente por vía SC y produce un efecto adrenérgico sostenido.
- Cuando se administra por vía IM su absorción es más rápida, y su efecto es más drástico y breve.
- Por vía IV produce efectos instantáneos, a menudo incompatibles con la vida y definitivamente arritmógenos.
- Después de administrarla por vía IM o SC se absorbe bien; sin embargo, no es eficaz en pacientes con perfusión deficiente, por ejemplo en casos de choque hipovolémico.
- Por vía endotraqueal, con una dosis de 25 µg/kg la biodisponibilidad promedio después de 1 h es de 83.7% ± 15.1 por ciento.
- No atraviesa la barrera hematoencefálica, pero sí la placenta y se distribuye hacia la leche.
- Se metaboliza en el hígado y en otros tejidos gracias a las enzimas monoaminooxidasa (MAO) y catecol-O-metiltransferasa (COMT), las cuales generan metabolitos inactivos.
- La vida media biológica de la epinefrina es muy corta; es rápidamente inactivada por la COMT, que la transforma en normetanefrina y ésta a su vez es oxidada por la monoaminooxidasa (MAO), de lo que resulta el ácido 3-metoxi-4-hidroximandélico, que se elimina por la orina.

Indicaciones y dosis

- La principal utilidad de la epinefrina es como vasoconstrictor adrenérgico alfa, y es más potente que la fenilefrina y la metoxamina. Se puede utilizar en aerosol y es aplicable a membranas, mucosas, heridas hemorrágicas y abrasiones de la piel para que ejerza un efecto vasoconstrictor sobre los capilares (receptores alfa). Se debe evitar su aplicación epidural o subdural, pues la isquemia derivada de la vasoconstricción genera necrosis focal de la médula espinal. Se recomienda que el veterinario verifique que la presentación de anestésico local no contenga epinefrina, un

accidente que por desgracia es muy común. Tampoco se debe aplicar este tipo de anestésicos en puntas y apéndices, p. ej., la punta de la cola o la circulación de las puntas de los dedos, pues la reacción vascular puede generar necrosis.

- Debido a que actúa como vasoconstrictor a concentraciones de 1:50 000 o 1:100 000, se administra combinada con anestésicos locales, para retardar la absorción del anestésico y prolongar su efecto.
- Ocasionalmente se ha utilizado la vía respiratoria (pulmonar) en la terapéutica de anafilaxia. La epinefrina se utiliza para generar broncodilatación, en especial en casos de asma por acción de la histamina o por efectos de los ésteres de colina.
- Durante la reanimación cardiopulmonar, mantiene la presión sanguínea cerebral, lo cual se podría deber a sus propiedades adrenérgicas beta.
- Se debe evitar su administración continua (venoclisis), por el peligro de originar fibrilación ventricular, sobre todo en animales anestesiados.
- En un paciente premedicado con bloqueadores adrenérgicos alfa, como los tranquilizantes fenotiazínicos, la administración de epinefrina puede generar hipotensión grave paradójica por estimulación adrenérgica beta, que provoca vasodilatación. Esto puede generar reacciones vasculares graves en equinos, p. ej., cuando se realiza un procedimiento doloroso o que genera estrés en un caballo medicado con acepromacina o clorhidrato de promazina, y dada la liberación de epinefrina.
- En el cuadro 26-2 se resumen los usos y dosis de la epinefrina.

Efectos adversos

- No se recomienda en pacientes con glaucoma, insuficiencia mitral o alteraciones graves de la conducción cardiaca, que tiendan a la fibrilación ventricular, como las arritmias con contracciones ventriculares prematuras, disociaciones electromecánicas, aleteo auricular, insuficiencia coronaria, etcétera.
- Se debe evitar la aplicación de epinefrina dentro del SNC, p. ej., junto con un anestésico para producir anestesia local epidural, pues induce isquemia del segmento medular y daño neurológico irreversible. En la circulación terminal (dedos o cascos) puede inducir isquemia y necrosis distal, por lo que se recomienda que cuando se trabaja a este nivel el anestésico no contenga epinefrina.
- Puede provocar excitabilidad, ansiedad, vómito, hipertensión y arritmias (en especial en pacientes con enfermedades cardiacas y acidosis metabólica).

Cuadro 26-2. Usos y dosis de la epinefrina en solución 1:1 000

Especie	Indicaciones	Vía-dosis
Perros y gatos	Reanimación cardiaca	IV: 10-20 µg IC: 0.5-5 µg/kg igual a 0.0005-0.005 mg/kg IV: 2.5-5 µg/kg, lentamente y a efecto
	Anafilaxia	IM, SC o intratraqueal:* 14 µg/kg
Gatos	Anafilaxia y asma	IV-SC: 0.1 ml/dosis total SC: 0.1 mg/animal, puede repetirse a las 4-6 h IM-IV: 1 ml/10 kg, puede repetirse a 5-15 min
Caballos	Anafilaxia	IV:* 5-10 µg/kg
	Broncodilatador, en casos de asma y obstrucción pulmonar crónica	IM o SC: 3-15 µg/kg
	Laminitis	2 ml (1:2 000) en ambos lados de la caña del miembro afectado
	Epistaxis	0.1 mg/ml en gasas empapadas o en aerosol. No usar soluciones más concentradas; puede inducir necrosis
	Paro cardiaco	3-15 µg/kg por vía IM o SC
Bovinos y cerdos	Anafilaxia	IM o SC: 10-20 µg/kg; se puede repetir c/15 min, o administrar con corticosteroides y difenhidramina

*Se introduce la aguja entre anillos traqueales, en sentido posterior al tiroides y se desliza la dosis lentamente, gota a gota. La dosis más fácil de recordar es 14 µg/kg en todas las especies.

- Las dosis repetidas suelen provocar necrosis en el sitio de inyección.
- Con una sobredosis se pueden presentar arritmias cardiacas, edema pulmonar cardiógeno o directo, disnea, vómito, dolor de cabeza y del pecho, hemorragias cerebrales (por el aumento de la presión arterial), fallas renales y acidosis metabólica.
- Los efectos tóxicos se pueden dividir en periféricos y centrales. Los efectos tóxicos que produce en el SNC son pánico, ansiedad, temblores y dificultad respiratoria.
- La epinefrina es capaz de originar muerte por sobredosis. La muerte sobreviene por sobredilatación aguda del corazón, fibrilación ventricular y edema pulmonar.
- En animales de edad avanzada, débiles o hipertensos se deben utilizar dosis bajas teniendo mucho cuidado de realizar un seguimiento estrecho de las respuestas.

Tratamiento de los efectos adversos

Se pueden utilizar bloqueadores adrenérgicos alfa (fentolamina), beta (propranolol) o ambos.

Interacciones

- No se recomienda en pacientes anestesiados con ciclopropano o agentes halogenados.
- No se debe usar simultáneamente con tiroxina, con otras aminas simpaticomiméticas (como isoproterenol, fenilefrina o clenbuterol) ni con algunos antihistamínicos (difenhidramina, clorfeniramina).
- El clorhidrato de epinefrina es compatible con las soluciones de dextrano y de Ringer.
- Se puede administrar con fármacos como sulfato de amikacina, clorhidrato de cimetidina, bitartrato de metaraminol y clorhidrato de verapamil.
- Es incompatible con aminofilina y otras xantinas, cefapirina sódica, bicarbonato de sodio y warfarina sódica.
- Como se mencionó, no se debe administrar en pacientes medicados con tranquilizantes fenotiazínicos.

Norepinefrina (noradrenalina)

Su nombre químico es (R)-4-(2-amino-1-hidroxietil)-1,2-benzanodiol; α-(aminometil)-3,4-dihidroxibencil alcohol (fig. 26-2); su fórmula condensada es $C_8H_{11}NO_3$ y tiene peso molecular de 169.2 Da. Sus sales son: clorhidrato, D y D,L-bitartrato. La norepinefrina se sintetiza a partir de la tirosina por medio de varios pasos metabólicos en el interior de la terminación nerviosa adrenérgica efectora, o en la médula suprarrenal, por estimulación hipotalámica, o como respuesta refleja. Es una catecolamina del grupo de las fenetanolaminas, que circula en el suero en concentraciones relativamente elevadas.

OH
HO NH2
HO

Fig. 26-2. Fórmula estructural de la norepinefrina.

Farmacodinámica

La norepinefrina es más selectiva de receptores alfa y apenas sobre los beta, mientras que la epinefrina actúa sobre ambos, con mayor selectividad por los beta pero con un efecto alfa más dominante. Las respuestas fisiológicas se producen cuando estos agonistas adrenérgicos beta se unen a sus receptores y, para el caso que nos ocupa, a los receptores adrenérgicos beta, los cuales están presentes en la mayoría de las células de los mamíferos, aunque la distribución de los subtipos y la proporción de cada uno, varía entre tejidos y entre especies; p. ej., los β_1 predominan en el corazón estimulando su inotropismo (fuerza de contracción) y en el músculo liso intestinal induciendo relajación, mientras que a los β_2 se les localiza en bronquios y músculo uterino, induciendo relajación en ambos casos. Es claro que la magnitud de la actividad fisiofarmacológica de un agonista o agonista-parcial adrenérgico beta dependerá de su denominada actividad intrínseca en el receptor y de su distribución en el tejido blanco.

Los receptores beta están en el lecho capilar, en el SNC, en el músculo ciliar, etcétera.

A continuación se enumeran algunos de los efectos que produce la norepinefrina en dosis terapéuticas:

En el aparato circulatorio:

- Actúa igual que la epinefrina, pero tiene un efecto selectivo sobre los receptores alfa vasculares, con lo cual es capaz de producir un efecto presor hasta cuatro veces mayor que la epinefrina en el perro y el gato.
- En términos generales, la norepinefrina es un agente presor potente e incrementa las presiones sistólica y diastólica.
- Produce estimulación ligera de los receptores β_1 del corazón y del músculo esquelético.
- Incrementa la presión sanguínea diastólica y sistólica, sin afectar el gasto cardiaco; provoca acción vagal refleja, la cual se hace evidente al disminuir la frecuencia cardiaca. La presión arterial depende directamente de la resistencia vascular periférica a través de vasoconstricción o vasodilatación capilar principalmente.

En el músculo:

- Músculo radial del iris, píloro, esfínteres intestinales, trígono y esfínter de la vejiga tienen receptores alfa

predominantemente; la norepinefrina provoca contracción.

En el cuadro 26-3 se resumen las acciones fisiológicas de la norepinefrina en receptores alfa.

Farmacocinética

La norepinefrina es destruida por los jugos gástricos y se absorbe deficientemente cuando se inyecta por vía SC. Por vía IM se absorbe con rapidez; es inactivada por la COMT (catecol-O-metiltransferasa) y finalmente por la MAO (monoaminooxidasa).

Indicaciones y dosis

No se dispone de una presentación comercial en México. El principal uso es como vasopresor en casos de choque. Puede ayudar en casos de urgencias cardiovasculares (choque anafiláctico), ya que ayuda a mantener la presión sanguínea. Se aplica diluida y sólo por vía IV (lenta), en vasos sanguíneos grandes y preferentemente por medio de cánulas largas para evitar el riesgo de inyecciones perivasculares o subcutáneas.

Caballos: la dosis es de 0.01 mg/kg, por vía IV y con administración muy lenta.

Efectos adversos

Se debe evitar administrarla en hembras preñadas. No debe utilizarse en pacientes anestesiados con ciclopropano, porque este anestésico sensibiliza al miocardio a las catecolaminas.

Efedrina

Es un alcaloide simpaticomimético. Originalmente se obtenía de plantas de la especie *Efedra sp.*, de donde se deriva su nombre. En la actualidad se obtiene de manera sintética. Su estructura química es muy similar a la de la epinefrina (adrenalina). Su nombre químico es α-[1-(metilamino)etil] benzanometanol (fig. 26-3). Su fórmula condensada es $C_{10}H_{15}NO$ y tiene peso molecular de 165.2 Da. De sus cuatro isómeros, los más potentes son la l-efedrina y la D,L-efedrina. En farmacia se usa la l-efedrina base, que es un polvo casi cristalino, sin olor y soluble en agua y aceite. En solución tiene pH de 4.5-7.

Cuadro 26-3. Acciones fisiológicas de la norepinefrina en receptores alfa

Órgano	Reacción a la norepinefrina
Arteriolas en general	Constricción
Glándulas salivales	Constricción
Venas	Constricción
Esfínteres del estómago	Constricción
Motilidad intestinal	Inhibición
Esfínteres intestinales	Constricción
Músculos pilomotores	Constricción
Glándulas sudoríparas	Secreción
Cápsula del bazo	Constricción

Farmacodinámica

Se clasifica como simpaticomimético de acción mixta porque ejerce estimulación indirecta de los receptores adrenérgicos α, β_1 y β_2 al favorecer la liberación de norepinefrina, además de tener un efecto directo sobre receptores adrenérgicos. Inhibe ligeramente la destrucción de la epinefrina.

A continuación se presentan algunos de los efectos de la efedrina en dosis terapéuticas:

En el aparato circulatorio:

- Su similitud química con la epinefrina le concede capacidad de estimulación adrenérgica; sin embargo, la efedrina puede administrarse por VO sin perder su actividad farmacológica.
- Cuando se aplica por vía IV, produce aumento de la presión sanguínea, no tan poderoso como el que genera la epinefrina, pero hasta 10 veces más prolongado.
- Cuando se administra la efedrina por VO, el efecto presor tarda cerca de 1 h en llegar al máximo y se sostiene así durante periodos hasta de 4 h. Este efecto presor se produce por vasoconstricción periférica.

En el SNC:

- La efedrina posee capacidad de estimular directamente al centro respiratorio cuando éste se deprime por causa de una sobredosis de depresores nerviosos. Estimula el área sensorial de la corteza cerebral.
- El uso continuo o por periodos prolongados genera el fenómeno de la taquifilaxia (respuesta menor a la esperada).

Farmacocinética

Después de su administración por VO se absorbe rápidamente. Se menciona que es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica y la placenta. Se metaboliza en el hígado, se elimina en orina y poco por leche.

OH H N CH3 CH3

Fig. 26-3. Fórmula estructural de la efedrina.

Indicaciones y dosis

Caballos: la efedrina se utiliza en aerosol como profiláctico en casos de choque anafiláctico, asma y obstrucción pulmonar, ya que produce broncodilatación y reducción del edema. Es útil como descongestivo nasal. Se recomienda una dosis de tres gotas por ollar de una solución al 0.5-1% con NaCl. Es un agente midriático útil en el examen de ojos y el tratamiento del glaucoma de ángulo abierto. No aumenta la presión intraocular. Se recomienda una dosis de 1-2 gotas/ojo de una solución al 4%. En casos de conjuntivitis se recomienda la solución al 0.1%. Es útil en casos de paro cardiaco a razón de 0.35 a 0.70 mg/kg. Puede ayudar en casos de intoxicación por barbitúricos, administrando una dosis de 0.35-0.70 mg/kg por vía IM o subcutánea.

Perros: en casos de broncoespasmos administrar 1-2 mg/kg/8-12 h por VO. En el tratamiento de incontinencia urinaria la dosis es de 4 mg/kg/8-12 h por vía oral.

Gatos: en casos de broncoespasmos administrar 2-5 mg/kg/8-12 h por VO. En el tratamiento de incontinencia urinaria la dosis es de 2-4 mg/kg/8 h por vía oral.

Efectos adversos

Está contraindicada en pacientes con arritmias graves y deberá tenerse especial cuidado cuando el animal presente hipertiroidismo, diabetes mellitus, glaucoma e hipertrofia prostática. Puede producir irritabilidad, taquicardia, hipertensión y ocasionalmente anorexia.

Interacciones

No se debe administrar con otros simpaticomiméticos debido a que se potencian sus efectos. Al administrarse con indometacina, cualquier AINE, reserpina o antidepresivos tricíclicos aumenta el riesgo de producir hipertensión. Junto con anestésicos halogenados, digitálicos glucósidos y ciclopronano se producen arritmias. Los alcalinizantes de la orina (bicarbonato de Na^+, inhibidores de la anhidrasa carbónica), reducen la excreción urinaria de la efedrina.

Dopamina

Es una catecolamina endógena, precursor inmediato de la norepinefrina. Su nombre químico es 4-(2-aminoetil)-1,2-bencenodiol; 4-(2-aminoetil)-pirocatecol (fig. 26-4). Tiene peso molecular de 153.1 Da y su fórmula condensada es $C_8H_{11}NO_2$. Es muy soluble en agua y menos en alcohol. En solución, tiene pH de 2.5-5.5. Es un polvo cristalino y los cambios en su coloración indican descomposición.

Farmacodinámica

Su actividad es mixta, pero de efecto directo; actúa en receptores α y β_1. Favorece la liberación de norepinefrina. Los receptores dopaminérgicos se encuentran en las arteriolas renales, mesentéricas, coronarias y cerebrales. En dosis de 0.5-2 μg/kg/min por vía IV produce vasodilatación en las arteriolas mencionadas; con 2-10 μg/kg/min estimula los receptores adrenérgicos β_1, incrementando la perfusión en diferentes órganos y la producción de orina. Aumenta la frecuencia cardiaca y la presión arterial. En dosis mayores de 10-12 μg/kg/min actúa sobre receptores alfa.

Fig. 26-4. Fórmula estructural de la dopamina.

Farmacocinética

Debido a que se metaboliza rápidamente en el tubo GI, no se administra por VO. Después de su administración por vía IV su efecto comienza casi de inmediato y dura al menos 10 min. Se distribuye ampliamente en el organismo y no atraviesa la barrera hematoencefálica; se desconoce si atraviesa la placenta. Es metabolizada en riñón, hígado y plasma por la MAO y la catecol-O-metiltransferasa. En las terminaciones nerviosas se convierte en norepinefrina.

Indicaciones y dosis

La dopamina se ha instituido como un medicamento útil en el tratamiento de problemas cardiovasculares urgentes; las dosis recomendadas se suspenden cuando se restablece una función cardiaca compatible con la vida, lo que variará según la patología del paciente.

Perros y gatos: para el tratamiento de insuficiencia cardiaca congestiva aguda o crónica administrar 2-15 μg/kg/min por vía IV. Se puede administrar junto con solución salina.

Perros: para el tratamiento de insuficiencia renal la dosis es de 2-5 μg/kg/min por vía IV, junto con diuréticos como la furosemida. En casos de insuficiencia cardiaca aguda, se administran 1-10 μg/kg/min por vía intravenosa.

Caballos: mejora la perfusión periférica. Se utiliza en potros con asfixia, choque circulatorio por endotoxemia o en hipotensión grave o insuficiencia renal, en dosis de 2-5 μg/kg/min por vía intravenosa.

Bovinos: mejora la perfusión periférica en dosis de 2-5 μg/kg/min por vía intravenosa.

Efectos adversos

La dopamina está contraindicada en pacientes con fibrilación ventricular y taquiarritmias. Se debe usar con precaución en pacientes con isquemia cardiaca o enfermedades vasculares oclusivas, en insuficiencia mitral y en casos de estenosis aórtica.

Puede producir náuseas, vómito, taquicardia, palpitaciones, hipotensión, disnea, dolor de cabeza y vasoconstricción. Cuando hay extravasación durante su administración produce necrosis tisular; en estos casos pueden infiltrarse 5-10 mg de fentolamina en 10-15 ml de solución salina. Con una sobredosis se produce elevación peligrosa de la presión arterial.

Interacciones

Se puede administrar con: solución salina, solución de Ringer con lactato o lactato de Na^+, aminofilina, cloruro de Ca^{2+}, carbenicilina, cefalotina, cloranfenicol, dobutamina, gentamicina, heparina sódica, succinato sódico de hidrocortisona, kanamicina, clorhidrato de lidocaína, succinato sódico de metilprednisolona, oxacilina sódica y clorhidrato de tetraciclina.

No se debe combinar con: anfotericina B, ampicilina sódica, metronidazol, penicilina G potásica y bicarbonato de Na^+, debido a que resultan incompatibles.

Al combinar la dopamina con oxitocina, se produce hipertensión grave. Antagoniza los efectos de los bloqueadores adrenérgicos α y β, en particular estos últimos. Combinada con fenitoína produce hipotensión y bradicardia. El halotano y el ciclopropano incrementan la sensibilización del miocardio a las catecolaminas.

Las arritmias ventriculares producidas por la administración de dopamina pueden antagonizarse con propranolol. La vasodilatación producida por la dopamina es antagonizada por haloperidol, opiáceos y fenotiazinas.

Orciprenalina

La orciprenalina es un simpaticomimético de acción directa. Su nombre químico es 5-[1-hidroxi-2-[(1-metiletil)amino]etil]-1,3-bencenodiol; 3,5-dihidroxi-α-[(isopropilamino)-metil]-alcohol bencílico (fig. 26-5). Tiene peso molecular de 211.2 Da y su fórmula condensada es $C_{11}H_{17}NO_3$.

Farmacodinámica

La orciprenalina o metaproterenol es un estimulante de los receptores β_2 y su efecto es más prolongado que el del isoproterenol. Esto se debe probablemente a que la orciprenalina no es afectada por la COMT. Posee capacidad para estimular los receptores β_1 y β_2.

OH H HO N CH3 CH3 CH3

Fig. 26-5. Fórmula estructural de la orciprenalina.

Farmacocinética

Es activa al administrarse por VO, pero se puede inhalar.

Indicaciones y dosis

Provoca relajación del músculo liso bronquial e inhibe la liberación de mediadores inflamatorios (especialmente de los mastocitos).

GATOS: útil como broncodilatador en animales asmáticos, en dosis de 0.32-0.65 mg/kg/4-6 h por vía oral.

Efectos adversos

En dosis elevadas produce taquicardia, temblores y arritmias.

Simpaticomiméticos de acción indirecta

Anfetaminas

Benzedrina y dexanfetamina

La benzedrina es una mezcla racémica. Su nombre químico es α(+/−)-α -metilbencenoetanoamina; D,L-α-metilfenetilamina. Tiene peso molecular de 135.2 Da y su fórmula condensada es $C_9H_{13}N$. Es poco soluble en agua. La forma dextrorrotatoria se conoce con el nombre de dexanfetamina.

Farmacodinámica. Las anfetaminas son sustancias de efecto simpaticomimético indirecto, pues inhiben la reincorporación de la norepinefrina a la terminación sináptica. Esto provoca que exista mayor cantidad de norepinefrina disponible y con ello aumenta la estimulación en sus receptores. Producen un efecto estimulante a nivel central. Inhiben la estimulación en los receptores α y β, a los cuales afectan indirectamente.

Efectos fisiológicos. Por su efecto estimulante de los receptores α y β producen un incremento de las presiones sistólica y diastólica y, de modo reflejo, la frecuencia cardiaca tiende a disminuir.

Relajan ligeramente la musculatura bronquial y contraen fuertemente el esfínter vesical. En el intestino normal relajan el músculo liso, y en el intestino relajado aumentan el tono.

Farmacocinética. Poseen la ventaja de absorberse por VO y casi la totalidad de la dosis administrada se excreta por la orina sin sufrir cambio alguno. Las anfetaminas son bases débiles y su excreción puede acelerarse acidificando la orina.

Indicaciones y dosis. Su principal uso es como estimulantes del sistema nervioso central.

Perros: pueden ser útiles en casos de narcolepsia, en dosis de 5-10 mg/kg por vía oral.

Efectos adversos. Las anfetaminas son ampliamente conocidas por su capacidad de estimular el SNC y por esta razón se utilizan ilegalmente en caballos de competencia. Su valor estimulante resulta nocivo, pues la acción se logra liberando norepinefrina de las terminaciones nerviosas, lo que causa agotamiento del neurotransmisor. El uso de las anfetaminas induce tolerancia con rapidez, por lo que es difícil calcular su dosificación continua y es común la sobredosificación.

Producen convulsiones, hemorragias cerebrales, hipotensión cerebral, hiperexcitabilidad, hiperestesia, taquicardia, hipertermia, midriasis, vómito y diarrea, entre otros efectos. Tienen la capacidad de estimular el centro respiratorio, aumentando la frecuencia respiratoria; por ello se utilizaban cuando era necesario estimular el centro respiratorio. Están contraindicadas en pacientes con glaucoma, hipertiroidismo, insuficiencia cardiaca o hipertensión.

El uso de estos fármacos en medicina veterinaria ha sido restringido por considerarlos drogas que provocan adicción. En caso de ingestión accidental o sobredosis se puede administrar diacepam en dosis de 2.5-5 mg/kg por vía intravenosa.

La DL_{50} en ratas es de 180 mg/kg por vía subcutánea.

Interacciones. Los acidificadores de la orina favorecen la eliminación de las anfetaminas, acortando la duración de su efecto. Las fenotiazinas tienen efecto antagónico al de las anfetaminas. La toxicidad se incrementa cuando se administra furazolidona con anfetaminas.

Simpaticomiméticos de accion mixta

Fenilefrina

Su nombre químico es (R)-3-hidroxi-α-(metilamino)-metil-clorhidrato de bencenometanol; 1-*m*-hidroxi-α-[(metilamino)-metil]-clorhidrato de alcohol bencílico (fig. 26-6). Tiene peso molecular de 203.6 Da y su fórmula condensada es $C_9H_{14}ClNO_2$. Es un simpaticomimético adrenérgico alfa que se encuentra en forma de cristales. Tiene sabor amargo y es soluble en agua y alcohol. En solución tiene pH de 3-6.5. Es fotosensible y muy susceptible a la oxidación.

Farmacodinámica

La fenilefrina posee capacidad de estimular indirecta y directamente los receptores alfa, con muy poca actividad sobre los beta. En dosis terapéuticas actúa predominantemente en los receptores postsinápticos alfa. En dosis muy elevadas tiene efectos beta. Cuando se administra por vía IV produce vasoconstricción periférica, aumenta la presión y provoca contracción del útero grávido.

Farmacocinética

Al administrarse por VO se metaboliza rápidamente, por lo que no logra efecto alguno. Por vía IV, sus efectos son inmediatos y duran hasta por 20 min. Por vía IM, sus efectos comienzan en 10-15 min y duran hasta 1 h. Se metaboliza en el hígado.

Indicaciones y dosis

- Produce vasoconstricción, hipertensión y bradicardia refleja.
- Reduce el flujo sanguíneo a piel y riñones.
- Es un agente midriático, útil en el examen de ojos y el tratamiento del glaucoma de ángulo abierto. No aumenta la presión intraocular. Se recomienda en forma de colirio una dosis 1-2 gotas/ojo de una solución al 10 por ciento.
- En la taquicardia auricular paroxística (por reflejo aumenta el tono vagal) se puede utilizar fenilefrina a razón de 7 μg/kg por vía IV lenta.
- Es útil en casos de intoxicación por barbitúricos en dosis de 0.015-0.15 mg/kg por vía IM o subcutánea.

Caballos: es útil como descongestivo nasal y logra su efecto al producir vasoconstricción en la mucosa nasal. Se administran 3 gotas/ollar de una solución al 0.25 por ciento.

Fig. 26-6. Fórmula estructural del clorhidrato de fenilefrina.

Perros y gatos: en casos de hipotensión, la dosis es de 1-3 μg/kg/min por vía intravenosa.

Caballos: se utiliza como anticongestivo, y en casos de hipotensión la dosis es de 5 mg vía intravenosa.

Efectos adversos

Está contraindicada en pacientes con hipertensión grave y taquicardia ventricular. Se debe tener especial cuidado cuando se administre en pacientes geriátricos, con hipertiroidismo, bradicardia o insuficiencia cardiaca. Puede producir dolor de cabeza, excitación y arritmias. Si hay extravasación produce necrosis tisular; en estas situaciones puede infiltrarse fentolamina.

La sobredosis de fenilefrina produce hipertensión, vómito y hemorragias cerebrales; la hipertensión y las arritmias pueden disminuir con la administración de fentolamina.

Interacciones

Se puede administrar por vía IV con cualquier solución. Es incompatible con agentes oxidantes y metales. Se requieren dosis altas de fenilefrina cuando se ha administrado previamente algún fármaco del tipo de las fenotiazinas.

La fenilefrina puede producir arritmias cardiacas cuando se administra con halotano o digitálicos. Sus efectos presores se potencian cuando se administra junto con algún oxitócico. Para evitar la bradicardia causada por la fenilefrina llega a administrarse atropina.

Metaraminol

Su nombre químico es [R-(R*,S*)]-α-(1-aminoetil)-3-hidroxibencenometanol; (–)-α-(1-aminoetil)-*m*-hidroxibencil alcohol (fig. 26-7). Tiene peso molecular de 167.2 Da y su fórmula condensada es $C_9H_{13}NO_2$.

HO OH CH_3 NH_2

Fig. 26-7. Fórmula estructural del metaraminol.

Farmacodinámica

Produce efectos directos e indirectos sobre los receptores α y β. Aumenta el trabajo cardiaco, así como la resistencia periférica. Estos efectos farmacológicos causan el incremento sostenido de la presión sanguínea.

Farmacocinética

Una dosis de 1.5-5 mg por vía IV produce su efecto máximo en 3 min, con duración promedio de 20-25 min. Cuando se aplica por vía IM, produce su efecto en 15 min y persiste 1-1½ horas.

Indicaciones y dosis

- Es útil en casos de hipotensión por anestesia raquídea.
- Se puede aplicar por vía SC, IM o IV. Al administrarla por vía IV lenta, debe diluirse previamente e infundirse por venoclisis.
- Se utiliza como tratamiento en caso de sobredosis por bloqueadores ganglionares.
- En el choque circulatorio se administra metaraminol a razón de 30 a 170 μg/kg por vía intramuscular.
- Es útil en casos de intoxicación por barbitúricos administrando una dosis de 30-170 μg/kg por vía intramuscular.

Efectos adversos

Es importante utilizarla con mucha cautela en casos de hipertensión, isquemia cardiaca o tirotoxicosis.

Metoxamina

Su nombre químico es: α-(1-aminoetil)-2,5-dimetoxibencenometanol; α-(1-aminoetil)-2,5-dimetoxibencil alcohol (fig. 26-8). Tiene peso molecular de 211.2 Da y su fórmula condensada es $C_{11}H_{17}NO_3$.

Farmacodinámica

Posee un efecto estimulante exclusivo sobre los receptores alfa y puede producir cierto grado de bloqueo en los beta. Reduce el trabajo cardiaco al disminuir la frecuencia cardiaca y constreñir los vasos sanguíneos periféricos. No posee efecto alguno sobre la musculatura respiratoria.

Indicaciones y dosis

Es útil en la terapéutica de la hipertensión que resulta durante la anestesia epidural y durante fallas circulatorias, y como vasoconstrictor en caso de que se necesite prolongar el efecto de anestésico local.

En dosis de 5-10 mg produce su efecto en 2 min y éste persiste por 1 h. Se usa en casos de taquicardia auricular paroxística (por reflejo se aumenta el tono vagal) en dosis de 0.12 mg/kg por vía IV. En casos de intoxicación por barbitúricos se administra una dosis de 0.07-0.29 mg/kg por vía IM. Se puede utilizar como

OH, H_3CO, CH_3, NH_2, OCH_3, • HCl

Fig. 26-8. Fórmula estructural de la metoxamina.

descongestivo nasal, administrando 3 gotas/ollar de una solución del 0.5-1 por ciento.

Efectos adversos

La metoxamina se debe utilizar con cautela si existen hipertensión, enfermedad cardiaca o tirotoxicosis.

Ciclopentamina

Su nombre químico es N,α-dimetil-ciclopentano-etanoamina; N,α-dimetil-ciclopentano-etilamina. Tiene peso molecular de 141.2 Da y su fórmula condensada es $C_9 H_{19} N$.

Indicaciones y dosis

La ciclopentamina es un descongestivo nasal. Se administran 3 gotas/ollar de una solución al 0.5-1 por ciento.

Hidroxianfetamina

Su nombre químico es α(+/–)-4-(2-aminopropil)-fenol. Tiene peso molecular de 151.2 Da y su fórmula condensada es $C_9H_{13}NO$. Es soluble en agua, cloroformo, alcohol y etilacetato.

Indicaciones y dosis

La hidroxianfetamina es un agente midriático útil en el examen de ojos y el tratamiento del glaucoma de ángulo abierto. No aumenta la presión intraocular. Se recomienda administrar 1-2 gotas/ojo de colirio al 1 por ciento.

Mefentermina

Su nombre químico es N,α,α-trimetil-benceno-etanoamina. Tiene peso molecular de 163.2 Da y su fórmula condensada es $C_{11}H_{17}N$. Es soluble en éter e insoluble en agua.

Indicaciones y dosis

La mefentermina es un antihipotensivo útil en casos de intoxicación por barbitúricos, en dosis de 0.280 a 0.850 mg/kg por vía IM o intravenosa.

La DL_{50} en el ratón es de 100-110 mg/kg por vía intraperitoneal.

Agonistas adrenérgicos beta

Los agonistas adrenérgicos beta fisiológicos son norepinefrina y epinefrina. Los agonistas beta se han utilizado en medicina humana por más de 40 años como broncodilatadores, tocolíticos y estimulantes cardiacos.

Los efectos de estos fármacos varían por diversas razones:

- Afinidad del agonista con su receptor.
- Acoplamiento del complejo agonista-receptor al sistema transductor de señales.
- Transporte del fármaco al receptor.
- Es posible que determinada especie tenga un número limitado de receptores adrenérgicos beta en el tejido blanco.

Farmacodinámica

Los agonistas adrenérgicos beta son moléculas orgánicas que actúan de la siguiente manera:

- Se unen a los receptores adrenérgicos beta, formando el complejo agonista-receptor.
- El complejo activa la proteína Gs y la subunidad alfa de esta proteína activa la adenilatociclasa, la cual a su vez produce el monofosfato de adenosina cíclico (AMPc), una de las principales moléculas de señalización intracelular.
- Esta molécula produce sus efectos al unirse a la subunidad reguladora de la proteincinasa A, para liberar una subunidad catalítica que interviene en un buen número de reacciones intracelulares.
- Dichas proteínas tienen funciones básicas que van desde permitir la entrada de Ca^{2+} a la célula, hasta mediar la síntesis de proteínas clave para el funcionamiento celular y la liberación de lipasas.

Farmacocinética

Debido a que los adrenérgicos beta comparten propiedades fisicoquímicas, su comportamiento es similar dentro de los organismos en ciertos aspectos. Alcanzan concentraciones plasmáticas máximas ($Cp_{máx}$) en 1-3 h en la mayoría de las especies, incluyendo al ser humano. Se metabolizan por oxidación, conjugación o ambas. El clenbuterol, por el cloro en su molécula, posee vida media mucho más prolongada que otros agonistas. El

resto de los adrenérgicos beta tienen vidas medias plasmáticas relativamente cortas.

Clenbuterol

El clenbuterol es un fármaco agonista beta al cual se le considera un potente broncodilatador, anabólico y agente lipolítico en muchas especies. También se le denomina agente de reparto, pues fomenta la producción de proteína y reduce la de grasa. En el ámbito internacional está prohibido su uso como promotor del crecimiento en animales de abasto. Su nombre químico es 1-(4-amino-3,5-dicloro-α-[[(1,1-dimetiletil)amino]-metil]bencenometanol; alcohol 4-amino-α-[(ter-butil-amino)-metil]-3,5-diclorobencílico (fig. 26-9).

Farmacodinámica

Al igual que los otros agonistas beta, estimula la producción de AMP cíclico a través de la activación de la adenilciclasa.

Farmacocinética

La presencia de cloro en la molécula del clenbuterol lo hace más liposoluble que sus análogos, tiende a difundirse más profundamente en los tejidos (p. ej., grasa) y su biotransformación hepática por las enzimas COMT se hace lenta. Cuando se administró clenbuterol por VO, IV e IM, se observó que la mayor parte (50-85%) de la dosis se excretaba en orina y heces y una pequeña parte (0.9-3%) por leche en vacas lactantes. Al igual que se ha descrito para otros fármacos, como los aminoglucósidos, presenta vida media gamma de eliminación de residuos muy prolongada ($T_{1/2\gamma}$) que se ha estimado en 120 h, de lo cual resulta la acumulación de residuos en una amplia gama de tejidos, sobre todo en retina, piel pigmentada e hígado.

Indicaciones y dosis

Cabe recalcar que no está aprobado su uso en animales de producción.

Bovinos: se considera que en dosis bajas, el clenbuterol mejora el rendimiento productivo y aumenta la presión arterial y la frecuencia cardiaca durante 24 h aproximadamente, así como la tasa metabólica. Como broncodilatador, se necesitan 0.8 μg/kg. Retarda el proceso de parto en vacas en dosis de 300-450 μg/animal.

Aves: además del efecto broncodilatador y de ganancia de peso, se ha demostrado que pequeñas dosis de clenbuterol en pollo de engorda, administradas en el alimento desde el primer día de edad y hasta la cuarta semana, reducen en grado significativo la mortalidad debida al síndrome ascítico.

Fig. 26-9. Fórmula estructural del clenbuterol.

Efectos adversos

Es importante reiterar que la intoxicación del ser humano con productos de origen animal que contienen residuos de clenbuterol es mucho más factible que con otros agonistas adrenérgicos beta.

Ractopamina

Este fármaco de describe en detalle en el capítulo 20, dedicado a promotores del crecimiento.

Zilpaterol

El zilpaterol es otro agonista beta, mucho menos potente que el clenbuterol. Para obtener del zilpaterol un efecto ligeramente cardioestimulador y broncodilatador, se necesitan dosis de 40 mg, o sea 2 000 veces mayores que de clenbuterol, ya que de éste se requiere una dosis de tan sólo 20 μg en el ser humano adulto para producir los mismos efectos.

Efectos adversos

A la fecha no existe un solo informe de intoxicación por residuos de ractopamina ni de zilpaterol.

Tiempo de retiro

El tiempo de retiro para el zilpaterol es de 48-72 h, dependiendo del país. Goza de la misma seguridad que la ractopamina, con un NOEL muy elevado. Es posible que se haya optado por este tiempo tan largo no en función de un factor de seguridad (ADI, NOEL, MRL), sino porque los casos de intoxicación por clenbuterol influyeron negativamente en la decisión de optar por un retiro aún más corto o de cero días para el zilpaterol.

Salbutamol

También se le conoce como albuterol. Es una amina simpaticomimética sintética cuyo nombre químico es α-1-[[(1,1-dimetiletil)amino]metil]-4-hidroxi-1,3-bencenodimetanol; α-1-[(*ter*-butilamino)-metil]-4-hidroxi-*m*-xileno-α,α'-diol (fig. 26-10). Se encuentra en forma

Fig. 26-10. Fórmula estructural del salbutamol.

de polvo cristalino y es insípido. Es soluble en agua y un poco menos en alcohol.

Farmacodinámica

Estimula la producción de AMP cíclico. Actúa principalmente sobre receptores beta en bronquios, útero y vasos sanguíneos.

Farmacocinética

Se absorbe rápidamente después de su administración por VO y sus efectos son visibles a los 30 min. Cuando se administra inhalado actúa en menos de 5 min. No atraviesa la barrera hematoencefálica, pero sí la placentaria. El efecto perdura durante 3-6 h cuando se administra inhalado y más de 12 h cuando se utiliza la VO. El salbutamol se inactiva por reacción con el ácido glucurónico (glucuronidación hepática). El metabolito principal es el albuterol-40-O-sulfato.

Efectos adversos

Con dosis altas es teratógeno en roedores. Puede incrementar la frecuencia cardiaca y producir temblores, excitación del SNC y vértigo, pero generalmente son efectos transitorios. La DL_{50} en ratas es >2 g/kilogramo.

Tiempo de retiro

Para lograr una dosis broncodilatadora (no tóxica) de clenbuterol se dosifican 10-20 μg/persona adulta/12 h. Para que en un individuo que consume carne de animales tratados con clenbuterol se alcance tal dosis, debería consumir unos 125-250 g de hígado, suponiendo una biodisponibilidad de 100%, lo cual no es posible. En el caso del salbutamol, la dosis broncodilatadora es de 2 000-4 000 μg/adulto, y aunque no hay datos de sus residuos en hígado de bovino, se sabe que la concentración plasmática máxima que alcanza con dosis diarias de 78 μg/kg/día es de 6 ng/ml. Si ésta fuera la concentración que alcanza en hígado, se requerirían varios cientos de kilogramos de hígado contaminado con salbutamol para llegar a la dosis broncodilatadora. Algo similar sucede con otros derivados agonistas adrenérgicos beta de uso especializado en animales, como el zilpaterol y la ractopamina.

Isoproterenol

También llamado isoprenalina, el clorhidrato de isoproterenol es un agonista adrenérgico beta que se encuentra en forma de polvo cristalino y es soluble en agua y menos en alcohol. Permanece estable indefinidamente cuando se almacena a temperatura ambiente. Tiende a oscurecerse por efecto de tiempo, luz y calor, y pueden añadirse sulfitos como antioxidantes; también suele adquirir una tonalidad rosada o castaña si se expone a aire, álcalis o metales y no se recomienda utilizarlo si se observan precipitados. Su nombre químico es 4-[1-hidroxi-2-[(1-metiletil)amino]etil]-1,2-bencenodiol; alcohol 3,4-dihidroxi-α-[(isopropilamino)metil]-bencílico (fig. 26-11). Su fórmula condensada es $C_{11}H_{17}NO_3$ y tiene peso molecular de 211 daltons.

Farmacodinámica

Es un agonista adrenérgico beta que actúa selectivamente sobre los receptores del subtipo β_1 de tejido adiposo y muscular, activando la adenilciclasa para convertir el ATP en 3',5'-monofosfato de adenosina para inducir la activación de las lipasas en el adipocito y posteriormente liberar ácidos grasos a la sangre.

Sus efectos son:

- Aumento del trabajo cardiaco y de la frecuencia y fuerza de la contracción del miocardio.
- Vasodilatación coronaria y sistémica (este efecto reduce la presión diastólica y aumenta la sistólica).
- Estimulación del centro respiratorio, lo que genera relajación bronquial y broncodilatación.
- En el intestino hay receptores α y β, pero en ambos casos su activación causa relajación intestinal; por tanto, disminuye el tono y la motilidad.
- En el útero produce un efecto similar.
- Causa hiperglucemia e incremento de la cantidad circulante de AGVL (ácidos grasos volátiles libres).
- Puede estimular al SNC, lo que se manifiesta como ansiedad y malestar.
- Incrementa la perfusión en músculo esquelético.
- Disminuye la liberación de histamina y otras sustancias liberadas en estados de anafilaxia.

Fig. 26-11. Fórmula estructural del isoproterenol.

Farmacocinética

Se inactiva rápidamente en el tubo GI; es metabolizado en el hígado y también por las catecol-O-metiltransferasas tisulares (COMT). Cuando se administra por vía sublingual, sus efectos son notorios a los 30 min. La administración por vía IV produce efectos inmediatos, pero persisten por poco tiempo. Se desconoce si se distribuye hacia la leche.

Indicaciones y dosis

Debido a sus efectos, sus principales indicaciones son el tratamiento de la constricción bronquial y de arritmias cardiacas y como terapia de apoyo en casos de insuficiencia cardiaca. Es el fármaco de elección en la terapéutica del bloqueo cardiaco. Se utiliza en aerosol al 1% para el tratamiento del asma bronquial, porque genera broncodilatación y reduce el edema.

Perros: en el perro se recomienda una dosis de 0.05 mg por vía IV lenta, de preferencia en venoclisis continua hasta que el corazón se estabilice, para entonces proceder a la aplicación IM de 0.1-0.2 mg/4 h. En caso de paro cardiaco se administra a razón de 0.5-30 µg/min por vía IV lenta hasta obtener efecto. Como broncodilatador se administran 0.1-0.2 mg/6 h por vía IM o subcutánea.

Gatos: en bradicardia sinusal y bloqueo AV completo, se administran 0.4 mg en infusión IV. En casos de asma felino administrar 0.2 mg en 100 ml de solución por vía intravenosa.

Caballos: como broncodilatador de corta duración, se administran 0.4 µg/kg en infusión intravenosa.

Cerdos: Jones (1985) menciona que en los cerdos, estas sustancias mejoran el rendimiento en canal por aumentar la retención de nitrógeno y también mejoran el reparto de la grasa corporal. Moser (1986) encontró que reduce el peso de las vísceras. Se ha observado que en cerdos, en dosis de 0.5 mg/kg de alimento, produce un ligero efecto positivo sobre la ganancia de peso y un efecto significativo sobre el rendimiento en canal.

La DL_{50} en ratas es de 3.6 g/kg por vía oral.

Interacciones

Es *compatible* con cefalotina sódica, clorhidrato de cimetidina, heparina sódica, sulfato de Mg^{2+}, infusiones multivitamínicas, sulfato de netilmicina, clorhidrato de tetraciclina, cloruro de K^+, clorhidrato de succinilcolina, clorhidrato de tetraciclina y vitaminas del complejo B.

Se informa que es *incompatible* con aminofilina y bicarbonato de sodio. No debe administrarse junto con aminas simpaticomiméticas (epinefrina) debido a que se produce un efecto aditivo. Otros agentes bloqueadores beta, como el propranolol, pueden antagonizar algunos efectos del isoproterenol, tales como la broncodilatación y el efecto vasodilatador.

Se puede producir hipertensión si se administra con agentes oxitócicos. Al administrarse con diuréticos como la furosemida, se incrementa el riesgo de producir arritmias cardiacas. Al entrar en contacto con soluciones alcalinas o metales su color cambia a rosa.

Se puede administrar con cefalotina, cimetidina, dobutamina, heparina sódica, sulfato de magnesio, oxitetraciclina, cloruro de K^+, clorhidrato de tetraciclina, clorhidrato de verapamil y vitaminas del complejo B.

Efectos adversos

Está contraindicado en pacientes con bloqueo AV debido a intoxicación por glucósidos cardiacos y con arritmias cardiacas. Se debe administrar con precaución en pacientes con insuficiencia coronaria, hipertiroidismo, insuficiencia renal o diabetes. Puede provocar taquicardia, ansiedad, temblores, excitabilidad, dolor de cabeza, debilidad y vómito.

Debido a que es de corta duración no requiere de antídoto. Se considera que genera más arritmias que la dopamina o la dobutamina. Con una sobredosis se produce hipertensión seguida de hipotensión, taquicardias y ocasionalmente arritmias.

Sulfato de terbutalina

Es una amina simpaticomimética sintética. Su nombre químico es α-5-[2-[(1,1-dimetiletil)-amino]-1-hidroxietil]-1,3-bencenodiol; alcohol α-[(*ter*-butilamino)-metil]-3,5-dihidroxibencílico (fig. 26-12). Tiene peso molecular de 225.3 Da y su fórmula condensada es $C_{12}H_{19}NO_3$. Físicamente se encuentra en forma de polvo cristalino y tiene sabor amargo.

Farmacodinámica

La terbutalina estimula los receptores adrenérgicos beta que se encuentran en el músculo liso bronquial, vascular y uterino (β_2) produciendo relajación. Tiene un efecto β_1 escaso y en general carece de efectos cardioestimulatorios. Puede inducir taquicardia en respuesta a la vasodilatación periférica. No tiene efectos alfa.

Indicaciones y dosis

Es un broncodilatador útil en el tratamiento de enfermedades cardiopulmonares. Es, además, tocolítico.

Perros: la dosis es de 2.5 mg/8 h por vía oral.

Gatos: la dosis es de 1.25 mg/12 h por vía oral.

Caballos: ejerce efectos broncodilatadores, pero se debe tener precaución cuando se administre en esta

Fig. 26-12. Fórmula estructural de la terbutalina.

especie. La dosis es de 0.02 mg/kg/12 h por vía intravenosa.

Efectos adversos

La terbutalina está contraindicada en perros y gatos con insuficiencia cardiaca. Se debe administrar con precaución en pacientes con diabetes, hipertiroidismo, hipertensión o arritmias. Aumenta la frecuencia cardiaca y produce excitación y nerviosismo. Estos efectos suelen ser transitorios y no requieren que se suspenda el tratamiento.

En caballos puede causar debilidad. Con una sobredosis se producen arritmias (bradicardia o taquicardia), hipertensión, fiebre, vómito y midriasis. En caso de que se considere el tratamiento de las arritmias, se puede incluir el uso de propranolol.

Interacciones

Los efectos cardiovasculares se potencian cuando se administra terbutalina con otros simpaticomiméticos. Los bloqueadores adrenérgicos beta (p. e.j., propranolol) pueden antagonizar el efecto de la terbutalina. Al administrarse con anestésicos inhalados (halotano, metoxiflurano) o digitálicos, se producen arritmias.

Otros agonistas beta

Entre éstos se incluyen formoterol, bambuterol, fenoferol, pirbuterol, etcétera.

Efectos de los simpaticomiméticos sobre la presión arterial y la función cardiaca

Además de los efectos observados en el sistema cardiovascular por acción directa de las sustancias adrenérgicas, estos fármacos producen otros efectos en este sistema, p. ej., el reflejo de compensación, que funciona de la siguiente manera:

- Los fármacos con efecto sobre receptores alfa tienen una acción presora, debida a la vasoconstricción que producen.
- Este incremento de la presión estimula los barorreceptores del seno carotídeo y del cuerpo aórtico, lo cual activa el centro vagal y aumenta su tono. Esto provoca disminución de la frecuencia cardiaca y del tono simpático.
- De este modo se compensan los efectos presores de los fármacos adrenérgicos y la bradicardia resultante, lo cual explica por qué se usan fenilefrina y metoxamina para los casos de taquicardia auricular paroxística.

La secuencia de sucesos del reflejo de compensación puede seguirse de manera esquemática en la figura 26-13.

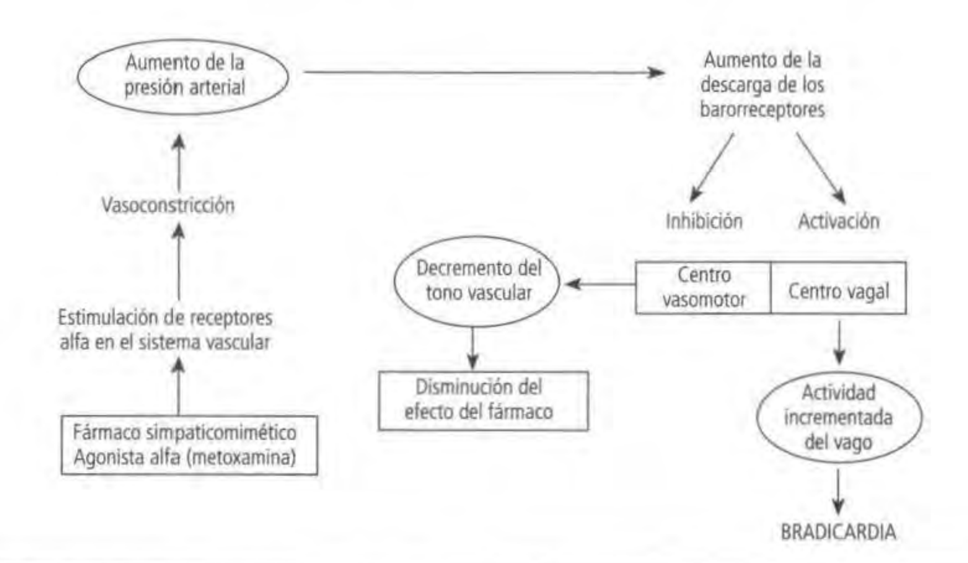


Fig. 26-13. Efectos reflejos de los fármacos simpaticomiméticos sobre la presión arterial y la actividad cardiaca.

27 Fármacos simpaticolíticos

Este capítulo comprende:

Conceptos generales

Los fármacos simpaticolíticos pueden actuar de manera presináptica o postsináptica evitando la liberación de norepinefrina; también actúan a nivel del órgano efector, bloqueando los receptores α y β.

En la figura 27-1 se presentan los diferentes mecanismos de acción de las sustancias simpaticolíticas.

Bloqueadores adrenérgicos alfa que actúan a nivel postsináptico

Estos bloqueadores inhiben las respuestas del músculo liso y de las glándulas exocrinas que están mediadas por receptores alfa. Sin embargo, no bloquean la acción estimulante cardiaca de epinefrina y norepinefrina, ni la respuesta inhibitoria del músculo liso, así como tampoco la capacidad contráctil del músculo liso. El bloqueo a receptores alfa se hace más patente si se inhiben las catecolaminas circulantes, debido quizá a que es difícil el acceso de la sustancia al mismo botón sináptico. Lo evidente del efecto de estas sustancias dependerá del tono simpático. La clasificación de los bloqueadores adrenérgicos alfa se presenta en el cuadro 27-1.

Efectos generales

Sistema cardiovascular: en los vasos sanguíneos, los bloqueadores alfa evitan la vasoconstricción y por ende el aumento de la presión observada en casos de estimulación simpática o por suministro exógeno de aminas simpaticoactivas. Si se aplica epinefrina, la presión sanguínea no sólo no aumenta, sino que disminuye, con lo cual se logra un efecto que se conoce como *efecto presór inverso de la epinefrina.* Esto sucede también con los otros fármacos que no son considerados simpaticolíticos primarios, como es el caso de los tranquilizantes derivados de la fenotiacina (CDP, acepromazina, MM, etc.), los cuales bloquean también a los receptores adrenérgicos alfa vasculares e inducen un efecto inverso de la epinefrina. Los bloqueadores adrenérgicos causan también hipotensión postural. Su efecto final es un decremento no muy marcado de la presión sanguínea. En el trabajo cardiaco estos bloqueadores no tienen un efecto intenso, pues el miocardio posee mayor proporción de receptores beta. No obstante, a nivel del marcapaso pueden evitar cierto tipo de arritmias, p. ej., las inducidas por la combinación de epinefrina y ciclopropano o halotano. Es posible que el efecto final en el corazón sea una taquicardia refleja inducida por la hipotensión que provoca el uso combinado de anestesia con bloqueador alfa.

Músculo: la aplicación de bloqueadores adrenérgicos alfa inhibe el tono del músculo radial del iris, con lo que se logra una dominancia del tono parasimpático. Esto provoca cierto grado de contracción pupilar.

Efectos adversos

Pérdida del tono vascular, hipotensión postural y taquicardia refleja.

Fenoxibenzamina

Su nombre químico es N-(2-cloroetil)-N-(1-metil-2-fenoxietil)-benceno-metanoamina; N-(2-cloroetil)-N-

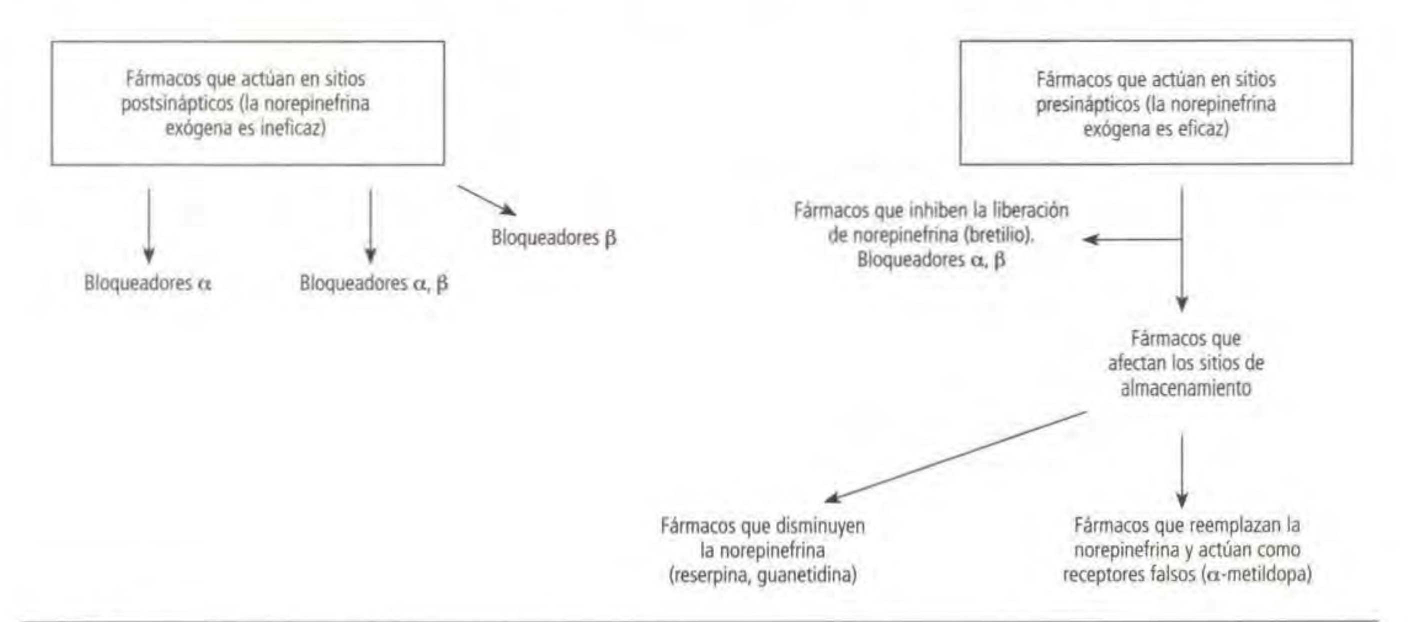


Fig. 27-1. Mecanismos de acción de los fármacos simpaticolíticos.

Cuadro 27-1. Clasificación de los bloqueadores adrenérgicos alfa

De larga duración	Haloalquilaminas	Dibenamida Fenoxibenzamida
De duración media	Alcaloides de la ergotina	Naturales o derivados hidrogenados
De corta duración	Imidazol	Entolamina Tolazolina
	Benzodioxanos	Piperoxán

(1-metil-2-fenoxietil)-bencilamina (fig. 27-2). Tiene peso molecular de 303.8 Da y su fórmula condensada es $C_{18}H_{22}ClNO$. Es un bloqueador adrenérgico alfa que se encuentra en forma de polvo cristalino, es inodoro y tiene pKa de 4.4.

Farmacodinámica

El bloqueo que produce es de tipo competitivo y puede antagonizarse aumentando la concentración de norepinefrina en el sitio receptor; esto ocurre sólo si el efecto bloqueador de la fenoxibenzamina no está establecido totalmente, debido a que se produce una unión covalente entre el fármaco y el receptor.

La fenoxibenzamina tiene los siguientes efectos:

- Bloquea en grado moderado serotonina, histamina y acetilcolina.
- Produce un decremento moderado de la presión diastólica; es útil en presencia de hipertensión, pero en caso de hipovolemia causa hipotensión intensa.
- A nivel cardiaco, aumenta la liberación de norepinefrina y evita su reabsorción, por lo que su efecto es estimulante cardiaco.
- Constriñe la pupila por bloqueo de la dilatación y en casos de glaucoma disminuye la presión intraocular.
- Aumenta el riego sanguíneo en piel.

Farmacocinética

Posee un poderoso efecto bloqueador alfa, pero su acción farmacológica tarda mucho en establecerse, aun cuando se administre por vía IV. Una vez iniciada su acción, ésta dura de 24-48 h. El fármaco es eficaz por VO o IV y se acumula en la grasa corporal.

Fig. 27-2. Fórmula estructural de la fenoxibenzamida.

Indicaciones y dosis

Se puede utilizar en caso de choques vasculares periféricos caracterizados por vasoconstricción, con objeto de aumentar la luz arteriolar y fomentar el flujo sanguíneo. Dicho tratamiento se debe hacer en casos de choque hipovolémico, pero con reemplazo agresivo de la volemia. Empero, cuando no se repone el líquido está contraindicada, pues la vasodilatación causaría un decremento mayor de la presión arterial.

En todas las especies, en caso de glaucoma se administra fenoxibenzamina para reducir la hipertensión intraocular.

Perros y gatos: puede ser útil para el tratamiento de la hipertensión. Se administran dosis de 0.25 g/kg/8-12 h por VO, comenzando con la dosis más baja.

Caballos: puede ser de utilidad como parte del tratamiento de algunas formas de laminitis. La dosis es de 0.66 mg/kg en 500 ml de solución salina por vía intravenosa.

Efectos adversos

- La sal clorhidrato es carcinogénica.
- Está contraindicada en caballos con cólico e hipotensión.
- Se debe tener cautela cuando se administra en animales con insuficiencia cardiaca, debido a que se produce taquicardia. Puede generarse insuficiencia renal.
- Produce hipotensión, miosis, aumento de la presión intraocular, taquicardia, congestión nasal, debilidad, náuseas, vómito y estreñimiento.
- No se debe emplear por vía IM, debido a la irritación local que causa.

Interacciones

Antagoniza los efectos de los agentes adrenérgicos alfa (p. ej., fenilefrina). Si se administra junto con agentes que tengan doble efecto adrenérgico (α y β) incrementa hipotensión, vasodilatación y taquicardia.

Alcaloides de la ergotina

Se utilizan poco como bloqueadores de receptores adrenérgicos alfa, pero se usan frecuentemente cuando se desea aprovechar su capacidad de estimular el músculo liso del útero. En este caso, la ergonovina y la metilergonovina se emplean para promover la expulsión del feto al final del parto, así como para ayudar a la salida de la placenta y los líquidos (este último procedimiento es más común en seres humanos). Se ha usado en bovinos para reducir la tasa de retenciones placentarias y se aplica inmediatamente después del parto.

Imidazoles

Fentolamina

Su nombre químico es 3-[[(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-metil](4-metilfenil)-amino]-fenol; 2-[N-(*m*-hidroxifenil)-*p*-toluidinometil]-imidazolina (fig. 27-3). Tiene peso molecular de 281.3 Da y su fórmula condensada es $C_{17}H_{19}N_3O$. Se utiliza la sal mesilato.

Farmacodinámica. Su efecto de bloqueo de receptores alfa es más fuerte, por lo que la administración parenteral va seguida de hipotensión poco intensa. Posee propiedades similares a las de la fenoxibenzamina, pero de más corta duración. Causa los siguientes efectos:

- Provoca taquicardia, sus efectos son inmediatos y persisten durante tres horas.
- Estimula la secreción de glándulas salivales, lagrimales, del aparato respiratorio y del páncreas.
- Por dominancia del tono parasimpático, estimula la motilidad GI y las secreciones gástricas.

Indicaciones y dosis. Para diagnosticar feocromocitomas (tumor de la médula suprarrenal), la dosis de mesilato de fentolamina es de 70 µg/kg, administrada por vía IV. En enfermedades vasculares periféricas que se caracterizan por vasoconstricción, se puede administrar fentolamina para inhibir el espasmo vascular. Para evitar el choque neurogénico vasoconstrictor y para aumentar el flujo sanguíneo en choque cardiovascular, se utiliza en combinación con una terapéutica de líquidos agresiva.

PERROS: es útil en casos de intoxicación por agonistas adrenérgicos alfa, en dosis/perro de 2-8 miligramos.

PERROS Y GATOS: como vasodilatador se administran 0.02-0.1 mg/kg por vía intravenosa.

Efectos adversos. Entre sus efectos colaterales más notables están taquicardia y arritmias. No es confiable su administración VO; se recomienda aplicarla sólo por vía IV o intramuscular.

Tolazolina

Su nombre químico es 4,5-dihidro-2-(fenilmetil)-1H-imidazol; 2-bencil-2-imidazolina (fig. 27-4). Tiene peso molecular de 160.2 Da y su fórmula condensada es $C_{10}H_{12}N_2$. Es un bloqueador adrenérgico alfa estructuralmente relacionado con la fentolamina. Es un polvo cristalino de sabor amargo; es soluble en agua y etanol.

Farmacodinámica. La tolazolina es un bloqueador adrenérgico α_1 y α_2. Debido a que su efecto es de corta duración se requieren múltiples dosis. Tiene los siguientes efectos:

- Es un relajante directo de músculo liso y reduce la presión arterial casi inmediatamente después de su administración por vía intravenosa.
- Estimula la secreción de las glándulas salivales y lagrimales, del aparato respiratorio y del páncreas.
- Por dominancia del tono parasimpático, estimula la motilidad gastrointestinal y las secreciones gástricas.
- Su acción bloqueadora alfa es de corta duración y de potencia moderada, pero su actividad es más directa a nivel periférico, donde produce vasodilatación.
- Por acciones reflejas y directas causa taquicardia.

Farmacocinética. Después de administrarse a caballos por vía IV, se distribuye ampliamente. Se concentra en hígado y riñones. A las dosis recomendadas la vida media es de 1 h aproximadamente.

N
N
H
N
OH
H_3C

Fig. 27-3. Fórmula estructural de la fentolamina.

H
N
N

Fig. 27-4. Fórmula estructural de la tolazolina.

Indicaciones y dosis. Es eficaz por VO. Se utiliza para aumentar el riego de los capilares y para inhibir el espasmo vascular en enfermedades vasculares periféricas, que se caracterizan por vasoconstricción.

CABALLOS, BOVINOS, PERROS Y GATOS: para contrarrestar los efectos de la xilacina y en menor grado de detomidina y romifidina, en dosis de 4 mg/kg por vía IV lenta.

Efectos adversos. No debe administrarse a caballos estresados, debilitados, con insuficiencia cardiaca, hipovolemia o choque. En caballos produce taquicardia, arritmias, vasodilatación periférica, hiperalgesia transitoria, descargas nasales y lagrimales. Estos signos generalmente desaparecen 2 h después de dosificarla. Con una dosis cinco veces mayor a la recomendada en caballos, se produce hipermotilidad GI, flatulencias, defecación, cólico y diarrea transitoria. Con dosis mayores ocurren arritmias ventriculares y en casos extremos la muerte.

Tiempo de retiro. La carne de bovino requiere de 30 días de retiro.

Timoxamina

Es un bloqueador específico alfa; no estimula los receptores beta ni posee efectos histaminoides.

Indicaciones y dosis. Es útil en la terapéutica de enfermedades vasculares periféricas, como en el caso de la claudicación intermitente.

Alcaloides del cornezuelo de centeno

Además de ser antagonistas de los receptores alfa, poseen capacidad vasoconstrictora poderosa, la cual oscurece la vasodilatación producida al bloquear los receptores alfa.

Efectos adversos

Incrementan la presión sanguínea y producen vasoconstricción coronaria e insuficiencia vascular y hasta gangrena de las extremidades.

Ergotamina

Su nombre químico es 12'-hidroxi-2'-metil-5'-α-(fenilmetil)-ergotaman-3',6',18-triona. Tiene peso molecular de 581.6 Da y su fórmula condensada es $C_{33}H_{35}N_5O_5$.

Indicaciones y dosis. Ejerce su efecto vasoconstrictor en la pared vascular. Se puede administrar por vía SC, IM o sublingual.

BOVINOS: el tartrato se ha utilizado como oxitócico en dosis de 6 mg/vaca para promover el trabajo de parto, o para la expulsión de placenta y loquios en el parto.

Efectos adversos. Está contraindicada en casos de enfermedad coronaria, cerebral o de las arterias periféricas, y de preñez, hipertensión o disfunción hepática o renal.

Ergometrina

También se le llama ergonovina. Su nombre químico es [8-β-(S)]-9,10-dideshidro-N-(2-hidroxi-1-metietil)-6-metilergolina-8-carboxamida; N-[α-(hidroximetil)-etil]-D-lisergamida. Tiene peso molecular de 325.4 Da y su fórmula condensada es $C_{19}H_{23}N_3O_2$.

Farmacocinética. Se metaboliza en el hígado.

Indicaciones y dosis. No se debe utilizar en hembras gestantes antes del parto. Se usa para estimular la actividad uterina y por vía IV es de efecto inmediato. Es útil en dosis pequeñas para evitar hemorragias uterinas después del parto o de abortos. Su efecto dura hasta tres horas.

VACAS: 6 mg/vaca, por vía IM o IV lenta.

PERRAS: 0.2-0.5 mg/perra, por vía IM o IV lenta.

GATAS: 0.07-0.2 mg/gata, por vía IM o IV lenta.

Metisergida

Es un antagonista específico de la serotonina. Su nombre químico es [8-β-(S)]-9,10-dideshidro-N-[1-(hidroximetil)propil]-1,6-dimetilergolina-8-carboxamida.

Clorpromacina

Posee propiedades bloqueadoras moderadas de los receptores adrenérgicos alfa. Su nombre químico es 2-cloro-N,N-dimetil-10H-fenotiazina-10-propanamina; 2-cloro-10-(3-dimetilaminopropil)fenotiazina.

Bloqueadores de receptores adrenérgicos beta

Los efectos cardioestimulantes, vasodilatadores y broncodilatadores de epinefrina e isoproterenol son bloqueados por los antagonistas de receptores adrenérgicos beta. Estos bloqueadores adrenérgicos beta son altamente específicos, más aún que los bloqueadores de receptores adrenérgicos beta.

Propranolol

El propranolol es un antagonista no específico que se encuentra en forma de polvo, es inodoro y tiene sabor

amargo. Tiene pKa de 9.45 y pH de 2.8-3.5. Es soluble en agua y alcohol en grado variable. Se descompone rápidamente en medios alcalinos.

Farmacodinámica

Bloquea los receptores β_1 y β_2 en miocardio y músculo liso bronquial y vascular. No tiene actividad simpaticomimética intrínseca. Produce un efecto estabilizador de la membrana, que afecta el potencial de acción cardiaca y ejerce efectos depresores en el miocardio. El propranolol es el antagonista típico de los receptores β_1 y β_2. Sus efectos son:

En el corazón:

- Decremento de la frecuencia por inhibición del marcapaso y de otros focos auriculares.
- Descenso de la velocidad de conducción auriculoventricular por dominancia vagal.
- Decremento de la fuerza de contracción y, por tanto, del volumen/minuto.
- Supresión de la acción de focos ectópicos ventriculares y descenso de la velocidad de conducción (reduce las arritmias). Ambas acciones son sus principales usos clínicos.

En la respiración:

- En individuos normales y asmáticos, broncoconstricción potencialmente grave, por lo que si se requiere la acción de un bloqueador beta, éste deberá ser selectivo para el corazón; suele optarse por el practolol.

En el metabolismo:

- Decremento de la glucogenólisis muscular y la lipólisis inducida por catecolaminas.
- Inhibición de la liberación de renina, con lo que disminuye la actividad de la renina plasmática.

Farmacocinética

Después de administrarse por VO en perros se absorbe bien, pero sufre el proceso de primer paso en el hígado, lo que reduce su biodisponibilidad sistémica. Se convierte en un metabolito activo llamado 4-hidroxipropranolol. Es muy liposoluble y atraviesa la barrera hematoencefálica. El Vd aparente en el perro es de 3.3-11 L/kg. Atraviesa la placenta y llega a la leche en pequeñas cantidades. En perros tiene vida media de 0.7-2 h y en caballos <2 h. Menos de 1% de la dosis se elimina sin cambios en la orina.

Indicaciones y dosis

En caso de angina de pecho reduce la actividad cardiaca y de esta manera disminuye la demanda de oxígeno del corazón, el cual no se puede suplir de oxígeno pues las coronarias se dilatan de modo deficiente.

En casos de hipertensión, la administración prolongada de propranolol reduce la presión sanguínea, pero no causa hipotensión postural. Es obvio que el decremento de la presión se debe a descenso del gasto cardiaco y no a un efecto de decremento de la resistencia vascular periférica. A la actividad hipotensora contribuyen la inhibición de la liberación de la renina y el descenso del tono simpático proveniente de centros vasomotores del cerebro.

Se utiliza en casos de arritmias cardiacas, como las producidas por anestésicos (p. ej., cloroformo, ciclopropano y halotano). Este efecto se logra por bloqueo de receptores beta y por su acción estabilizadora de membranas (efecto similar al de la quinidina), pero no se debe usar en casos de hipotensión o insuficiencia cardiaca.

Otros de sus efectos son incrementar la resistencia al paso del aire (útil en pacientes con broncoconstricción), prevenir los dolores de migraña, disminuir la agregación plaquetaria, inhibir la glucogenólisis en músculos esquelético y cardiaco, e incrementar la cantidad de eosinófilos circulantes.

Perros: para arritmias ventriculares la dosis es de 0.02-0.06 mg/kg por IV o 0.2 mg/kg por VO (máximo 0.5 mg/kg/día). Para el tratamiento de la hipertensión y de la taquicardia producida por hipertiroidismo, la dosis es de 2.5-10 mg/8-12 h por vía oral.

Gatos: la dosis es de 2.5-5.0 µg/8-12 h por VO. Para el tratamiento de la taquicardia producida por hipertiroidismo, la dosis es de 2.5 mg/8-12 h por vía oral.

Caballos: la dosis es de 0.1- 0.3 mg/kg/12 h por vía intravenosa.

Efectos adversos

Produce insuficiencia cardiaca congestiva por reserva cardiaca limitada, bloqueo auriculoventricular y broncoconstricción. Está contraindicado en pacientes con insuficiencia cardiaca, bloqueo cardiaco o bradicardia sinusal. Se debe administrar con cautela en pacientes con insuficiencia renal o hepática. En pacientes con diabetes está contraindicado su uso, debido a que induce cambios en la concentración de glucosa sanguínea, produciendo hipoglucemia o hiperglucemia.

Los animales seniles son los más sensibles a los efectos adversos del propranolol. Puede producir bradicardia, letargo, depresión, hipotensión, hipoglucemia y broncoconstricción. En perros puede producir síncope y diarrea.

La dosis debe reducirse de modo gradual y nunca se terminará el tratamiento abruptamente. Con una sobredosis se produce hipotensión, bradicardia, depresión, broncoespasmo, hipoglucemia, hipercalemia, depresión respiratoria, edema pulmonar y arritmias.

La bradicardia puede tratarse administrando atropina, y los trastornos del SNC, con diazepam.

Interacciones

En ocasiones, el propranolol se combina con hidralacina (vasodilatador), para acentuar el efecto hipotensor. En casos de feocromocitoma se utiliza en combinación con fentolamina.

La administración de narcóticos a pacientes que han sido medicados con propranolol u otros agonistas beta puede inducir hipotensión y bradipnea letales, a veces reversible con nalorfina. Al administrarse en pacientes que estén recibiendo digitálicos produce bradicardias graves. Bloquea los efectos de los simpaticomiméticos como metaproterenol, terbutalina, fenilpropanolamina, etc., y con anestésicos produce depresión miocárdica.

El propranolol potencia la hipotensión provocada por las fenotiazinas. Las hormonas tiroideas disminuyen la eficacia de los bloqueadores beta. La cimetidina disminuye el metabolismo del propranolol e incrementa su concentración plasmática. Furosemida e hidralazina potencian el efecto del propranolol.

Fenobarbital, rifampicina y fenitoína inducen las enzimas hepáticas, incrementando el metabolismo del propranolol. Éste aumenta el efecto hipoglucemiante de la insulina, disminuye la depuración de la lidocaína y bloquea el efecto broncodilatador de la teofilina.

Bloqueadores adrenérgicos nerviosos posganglionares

Este grupo de fármacos inhiben de modo selectivo el sistema nervioso simpático, al impedir el funcionamiento de los nervios simpaticoadrenérgicos posganglionares. Su empleo terapéutico es de importancia para abatir estados de hipertensión.

Bretilio

El nombre químico del tosilato de bretilio es 2-bromo-N-etil-N, N-sal de dimetil-benceno-metanaminio con 4-ácido metil-bencensulfónico (1:1); (*o*-bromobencil)-etildimetilamonio *p*-toluenosulfonato (fig. 27-5). Su peso molecular es de 414.3 daltons y su fórmula condensada es $C_{18}H_{24}BrNO_3S$. Es un polvo cristalino, con sabor muy amargo, soluble en agua e insoluble en éter.

Farmacodinámica

Inhibe la liberación de norepinefrina de las terminaciones nerviosas y bloquea su reasimilación. Posee propiedades de anestésico local. No bloquea la liberación de catecolaminas de las suprarrenales y puede aumentar la capacidad de respuesta a catecolaminas circulantes. Prolonga los potenciales de acción cardiacos e interfiere en la recaptación de norepinefrina por neuronas simpáticas (antiarrítmico). Se utiliza para tratar la fibrilación ventricular.

Farmacocinética

Debido a que se ioniza en gran porcentaje, su absorción por VO es limitada.

Efectos adversos

Causa dolor en la glándula parótida. El organismo desarrolla tolerancia con rapidez a los efectos antihipertensores del bretilio. Puede ocasionar hipertensión transitoria. La DL_{50} en ratón es de 400 mg/kg por VO y 250 mg/kg por vía intramuscular.

Guanetidina

Su nombre químico es [2-(hexahidro-1(2H)-azocinil) etil]guanidina.

Farmacodinámica

Produce su efecto de dos maneras: inhibe la liberación y reasimilación de la norepinefrina. En dosis altas, agota las reservas de norepinefrina de la mayor parte de los tejidos orgánicos y se observa primero una respuesta presora transitoria. La depleción de norepinefrina producida por la guanetidina provoca hipersensibilidad en los receptores adrenérgicos, los cuales reaccionan fácilmente; también

Br
N+
CH3
H3C
CH3
H3C
SO3−

Fig. 27-5. Fórmula estructural del bretilio.

suprime la formación y liberación de las hormonas de la hipófisis anterior. Asimismo, puede originar retención de agua y decremento de la glucosa sanguínea.

Farmacocinética

Se absorbe poco por VO y la que se absorbe produce su efecto durante más de 24 h. No cruza la barrera hematoencefálica.

Efectos adversos

Debe administrarse con precaución en presencia de insuficiencia renal y úlcera péptica.

Interacciones

Los efectos farmacológicos de la guanetidina son antagonizados por los inhibidores tricíclicos y la anfetamina. Sus efectos hipotensores son potenciados por alcohol, agentes anestésicos y diuréticos derivados de la tiazida.

Betanidina

Su mecanismo de acción y efectos farmacológicos son similares a los de la guanetidina. Se absorbe rápidamente por VO y produce su efecto en poco tiempo, lo que la hace útil en las crisis hipertensivas de urgencia.

Debrisoquina

Su nombre químico es 3,4-dihidro-2(1H)-isoquinolin-carboximidamida; 3,4-dihidro-2(1H)-isoquinolin-carboxamidina. Tiene peso molecular de 175.2 Da y su fórmula condensada es $C_{10}H_{13}N_3$. Inhibe la liberación de norepinefrina en las fibras adrenérgicas posganglionares sin afectar las reservas periféricas, excepto en dosis muy altas. Se absorbe por VO y su efecto dura 12 h. Su uso es infrecuente, debido a los múltiples efectos secundarios que causa.

Guanoxán y guanoclor

Producen varias acciones:

- Bloquean las neuronas adrenérgicas.
- Causan depleción central de aminas.
- La depleción periférica de aminas también se presenta en la médula suprarrenal.
- Bloquean los receptores adrenérgicos alfa.

α-Metildopa

Este fármaco, también conocido como Aldomet ®, se ha utilizado muchos años como hipotensor. Su nombre químico es 3-hidroxi-α-metil-L-tirosina; L-3-(3,4-dihidroxifenil)-2-metilalanina.

Farmacodinámica

Provoca agotamiento de las reservas de norepinefrina tisular porque compite con DOPA por la enzima dopa-decarboxilasa, lo cual produce una norepinefrina falsa (neurotransmisor falso), que posee propiedades adrenérgicas muy débiles y se une fuertemente al receptor. Tal parece que, además, produce efectos de vasodilatación propios a nivel periférico. La α-metildopa también inhibe la enzima descarboxilasa, por lo que reduce la concentración de norepinefrina, dopamina y 5-HT, tanto en el cerebro como en el corazón. Se absorbe bien por vía oral.

Reserpina

Su nombre químico es (3β,16β,17α,18β,20α)-11,17-dimetoxi-18-[(3,4,5-trimetioxibenzoil)-oxi]-yohimban-16-ácido metil éster carboxílico (fig. 27-6). Tiene peso molecular de 608.6 daltons y su fórmula condensada es $C_{33}H_{40}N_2O_9$. Es una base débil con pKa de 6.6. Es muy soluble en agua.

Farmacodinámica

Es un alcaloide derivado de *Rauwolfia serpentina*. Produce su efecto al agotar las reservas de catecolaminas y 5-HT, sobre todo en cerebro, corazón, vasos sanguíneos y médula suprarrenal. Esto inhibe la actividad adrenérgica periférica. La reserpina también evita la reasimilación de catecolaminas circulantes o exógenas.

Indicaciones y dosis

Es hipotensora y tranquilizante.

Efectos adversos

Se menciona que es carcinógena.

Bloqueadores ganglionares

Estas sustancias producen bloqueo selectivo a nivel de los procesos de transmisión y excitación nerviosa en los ganglios autónomos. Pueden clasificarse de la siguiente manera:

1. Compuestos cuaternarios de amonio, como hexametonio y pentolinio.
2. Aminas secundarias, como mecamilamina.
3. Aminas terciarias, como pempidina.

Fig. 27-6. Fórmula estructural de la reserpina.

Todos estos fármacos compiten por los receptores colinérgicos en la membrana celular ganglionar postsináptica. Parece que la distancia entre los átomos de nitrógeno en las moléculas de estos compuestos es un factor muy importante para la eficacia de los compuestos cuaternarios de amonio. La distancia óptima entre los átomos de nitrógeno cuaternario parece ser de cinco o seis átomos de carbono, lo que indica el tamaño estructural del receptor colinérgico afectado. Es muy interesante que cuando la distancia entre los átomos de nitrógeno es de 10 átomos de Ca^{2+}, como en el decametonio, el compuesto se convierte en un agente de bloqueo neuromuscular despolarizante.

Farmacocinética

Los compuestos cuaternarios de amonio se ionizan fuertemente, por lo que se absorben muy poco a través de la mucosa entérica. Por ello no son activos por VO y sólo lo son por vía parenteral, para así obtener una actividad farmacológica de confianza.

Las aminas secundarias se absorben mucho mejor, y las aminas terciarias, como la pempidina, casi no se ionizan por el pH del intestino, lo que permite su absorción satisfactoria después de su administración oral.

Hexametonio

Su nombre químico es N,N,N,N',N',N'-hexametil-1,6-hexanodiamonio; hexametil-eno-bis (trimetilamonio). Su fórmula condensada es $C_{12}H_{30}N_2$.

Indicaciones y dosis

Los efectos sobre el sistema cardiovascular comprenden reducción de la presión arterial, sobre todo en pacientes que son hipertensos. Esta reducción se atribuye a un decremento de la resistencia periférica total, por la vasodilatación resultante del bloqueo ganglionar.

En pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva, el hexametonio disminuye la presión venosa central, así como la resistencia periférica, lo que hace al medicamento útil en insuficiencias cardiacas por hipertensión.

Por lo general, aumenta el flujo sanguíneo en la piel y en las extremidades, y en la cara se observa hiperemia. También reduce el riego esplácnico.

El bloqueo de los ganglios autonómicos que produce el hexametonio también causa sequedad de boca, retardo del vaciado gástrico, disminución de la acidez y el volumen de las secreciones gástricas, íleo paralítico, midriasis, inhibición de la secreción lagrimal, pérdida de la secreción de la médula suprarrenal, impotencia y retención urinaria.



Farmacología gastrointestinal

Este capítulo comprende:

- **Estimulantes del apetito**
  - Acetato de megestrol
  - Diazepam
  - Ciproheptadina
  - Glucocorticoides
  - Vitaminas del complejo B
- **Eméticos y antieméticos**
  - Reflejo del vómito
  - Eméticos de acción periférica
  - Eméticos de acción central
  - Antieméticos de acción central
  - Sustancias activas en la zona quimiorreceptora de disparo (ZQD)
  - Procinéticos
  - Sedantes/hipnóticos (fenobarbital, benzodiazepinas y droperidol)
  - Antieméticos de acción periférica (protectores de mucosa y adsorbentes del tubo gastrointestinal)
  - Anticolinérgicos
- **Antiulcerosos**
  - Fisiopatología de la úlcera gastrointestinal
  - Fisiología de la secreción gástrica ácida
  - Defensa de la mucosa
  - Antisecretores gástricos
  - Citoprotectores
  - Procinéticos
- **Fármacos que afectan el tubo intestinal**
  - Fisiología, fisiopatología y motilidad
- **Moduladores de la secreción y la motilidad intestinales**
  - Colinérgicos
  - Opioides (loperamida, difenoxilato, morfina, butarfamol)
- **Protectores y adsorbentes gastrointestinales**
  - Caolín
  - Sales insolubles de bismuto
  - Carbón activado
- **Laxantes y catárticos**
  - Emolientes
  - Laxantes simples de volumen
  - Catárticos
  - Enemas
- **Sobreproliferación bacteriana intestinal (SBI)**
- **Enfermedad inflamatoria intestinal (EII)**
  - Sistema inmunitario intestinal y etiopatogenia de la EII
  - Tratamiento
  - Manejo de la enfermedad inflamatoria intestinal en gatos
- **Gastritis y *Helicobacter sp.***

Estimulantes del apetito

El apetito se controla principalmente en los núcleos ventral y lateral del hipotálamo. Se ha vinculado a varios neurotransmisores con dicho control, tales como noradrenalina, dopamina, GABA y serotonina como inhibidores. También los opioides, polipéptidos pancreáticos y neuropéptidos (p. ej., calcitonina, colecistocinina y corticotropina) actúan como estimulantes del apetito.

En medicina humana, los estudios farmacológicos para el control del apetito tradicionalmente se han abocado a tratar de disminuirlo, mientras que en medicina veterinaria la mayoría de los esfuerzos se dirigen a incrementarlo. No obstante, el interés por fármacos que estimulan el apetito en seres humanos ha aumentado para tratar a pacientes con cáncer que cursan con caquexia asociada a anorexia con pérdida de peso.

Acetato de megestrol

Su nombre químico es 17-hidroxi-6-metilpregna-4,6-dieno-3,20-diona acetato. Tiene peso molecular de 384.52 Da y su fórmula condensada es $C_{24}H_{32}O_4$. Es un progestágeno regulador del estro, con efectos progestacionales, que se absorbe a través del tubo gastrointestinal. Tiene vida media de ocho días.

El acetato de megestrol se ha utilizado en seres humanos para estimular el apetito en pacientes con cáncer avanzado, pero en veterinaria es útil como esteroide anabólico que secundariamente estimula el apetito. Los efectos adversos del acetato de megestrol se manifiestan cuando se aplica de manera sistemática como estimulante del apetito. Puede ocasionar hiperplasia endometrial quística si se administra por periodos prolongados, así como piometra. No se debe aplicar a perras gestantes.

Diazepam

Pertenece al grupo de las benzodiazepinas. Se ha utilizado con éxito como estimulante del apetito en gatos, y se supone que lo logra a través de sus efectos gabaminérgicos centrales, ya que inhibe el centro de la saciedad en el hipotálamo (inhibe el efecto de la serotonina). Sin embargo, el diazepam no estimula el apetito en el perro, como sucede en gatos y rumiantes.

Indicaciones y dosis

Gatos: para estimular el apetito la dosis es de 0.1-0.2 mg/kg/día por VO; se recomienda ofrecer alimento o forzar la ingesta, ya que el efecto es de corta duración. No se sugiere utilizarlo con frecuencia, puesto que existen informes de hepatotoxicidad.

Caballos: como estimulante del apetito la dosis es de 0.02 mg/kg/día por vía IV; el efecto se observa después de dos o tres tratamientos; se debe ofrecer comida inmediatamente y evitar las distracciones.

Ciproheptadina

Su nombre químico es 4-(5H-dibenzo[a,d]ciclohepten-5-iliden)-1-metilpiperidina. Tiene peso molecular de 287.40 Da y su fórmula condensada es $C_{21}H_{21}N$.

La ciproheptadina tiene efecto antihistamínico y antiserotonina en el centro de la saciedad. Se informa que en personas ancianas mejora la ganancia de peso, probablemente al bloquear los receptores serotoninérgicos que controlan el apetito. El efecto orexigénico (*estimulante del apetito*) de la ciproheptadina se puso de manifiesto por primera vez a finales de la década de 1950, en un estudio realizado con niños asmáticos.

Farmacodinámica

Es un potente antagonista del receptor 5-HT_2. Con base en un estudio realizado en animales, se ha propuesto una acción directa sobre el centro del hambre situado en el hipotálamo.

Indicaciones y dosis

Perros: 0.3-0.35 mg/kg/8 h por vía oral.

Gatos: en animales que aún ingieran por sí solos alrededor de la mitad de sus requerimientos, puede ser útil su administración en dosis de 2 mg/animal por vía oral.

Caballos: mejora la constitución de animales agresivos, que a pesar de recibir una dieta adecuada muestran pérdida de condición y debilidad muscular. El tratamiento se inicia con 8 mg/animal por VO y se aumenta en forma gradual hasta llegar a 88 mg en 30 días.

Interacciones

La ciproheptadina suele estar combinada comercialmente con carnitina, cuyo aporte en esos casos también se considera beneficioso.

Glucocorticoides

Los glucocorticoides y las vitaminas del complejo B se han utilizado como estimulantes del apetito de manera inespecífica en la mayoría de los animales domésticos. Los glucocorticoides aumentan el efecto de las endorfinas en el centro del apetito, además de que simulan el efecto de la hidrocortisona en la reacción al estrés, con lo que el animal se siente mejor y es más probable que coma. Todos los glucocorticoides tienden a mejorar el

apetito en dosis antiinflamatorias, dado que estimulan las secreciones GI en general. Este efecto desaparece si se desarrolla gastritis o gastroduodenitis irritativa.

Vitaminas del complejo B

En la actualidad es cada vez más raro encontrar una avitaminosis extrema o hipovitaminosis evidente. A menudo se aplican vitaminas en animales con buena o excelente nutrición. En estos casos, el apetito no se modificará. Si la condición del animal es pobre, el resultado será evidente. Entre estos dos casos extremos existe una gran variedad de respuestas.

Eméticos y antieméticos

Reflejo del vómito

El reflejo del vómito es un reflejo protector no muy bien desarrollado en muchas especies animales. Gran parte de los fármacos que disminuyen o inhiben el reflejo del vómito lo hacen al modificar los neurotransmisores responsables de diferentes reflejos. El vómito se controla a través del centro emético, que se localiza en la formación reticular, lateral en la médula oblonga. Este sitio se encuentra protegido por la barrera hematoencefálica; los impulsos hacia él pueden surgir de varios centros superiores, como la corteza cerebral y el sistema límbico. El vómito psicógeno se puede originar a través de estímulos olfatorios y visuales, que se generan en la corteza cerebral, donde traumatismos encefálicos y el aumento de la presión intracraneal inician la emesis vía ruta límbica. La acetilcolina es el principal neurotransmisor aferente que modula el vómito en estos centros superiores. De igual manera, la histamina actúa como neurotransmisor, pero de manera secundaria vía receptores H_1.

Algunos compuestos que se transportan a través de la sangre también pueden estimular la zona quimiorreceptora de disparo (ZQD) localizada en el área posterior en la pared lateral del tercer ventrículo. Esta área no posee barrera hematoencefálica completa y tiene terminaciones nerviosas libres en contacto con el líquido cefalorraquídeo (LCR), lo que la hace un centro emético más accesible para toxinas y medicamentos. La emesis se puede generar por el efecto de sustancias que se producen en estados de uremia, piometra, enfermedad hepática, endotoxemia y aquellas que se asocian con enfermedades por radiación y medicamentos (como digitálicos, xilacina, apomorfina, narcóticos), irritación gástrica por analgésicos y estrógenos. La eficacia clínica de los medicamentos que activan la ZQD varía con la selectividad de los diferentes tipos de subreceptores que se han identificado.

También se originan impulsos a partir de los canales semicirculares del aparato vestibular y se transmiten por el octavo par craneal al núcleo vestibular, posteriormente a la ZQD, la úvula, el nódulo cerebeloso y por último al centro emético. Esta ruta está mediada por receptores histaminérgicos, responsables de transmitir el impulso provocado por el mareo cinético y por laberintitis.

La estimulación de la faringe y boca, a través del noveno par craneal al centro emético, inducen vómito reflejo. Otra vía periférica de estimulación incluye la irritación y distensión de varias vísceras y tejidos. Estos impulsos se transmiten por medio de la ruta aferente vagal con contribución simpática desde corazón, estómago, duodeno, riñón, uréter, vejiga urinaria y útero. La acetilcolina (Ach) es el principal neurotransmisor que modula el reflejo emético por vía periférica.

En el estómago, los receptores dopaminérgicos inhiben la motilidad gástrica durante el vómito y la náusea, contribuyen al reflejo de relajación del aparato digestivo superior y retrasan el vaciamiento gástrico, asociado a distensión gástrica por alimento.

Clínicamente, la emesis es un suceso inducido mediante farmacología para vaciar la porción anterior del tubo digestivo. Esto es útil antes de la anestesia general de urgencia, o tras la ingestión de venenos o agentes tóxicos no corrosivos. Es muy importante no inducir vómito si se ha ingerido thinner, gasolina, petróleo y álcalis fuertes. Las lesiones inducidas de laringe, faringe y esófago pueden ser irreversibles y de tal magnitud que ahoguen al paciente.

Eméticos de acción periférica

Agua tibia o caliente, peróxido de hidrógeno y solución salina inducen una respuesta emética débil por distensión de órganos huecos como faringe, esófago, estómago y duodeno. Es importante enfatizar que en caso de ingestión de toxinas, el suministro de agua tibia o caliente al estómago a través de un tubo permite la dilución del veneno.

En el perro es muy fácil inducir la emesis por VO administrando una solución de agua caliente saturada con cloruro de Na^+, o con terrones de sal o cristales de carbonato de Na^+ colocados directamente en la faringe. La administración por VO de peróxido de hidrógeno (agua oxigenada al 3%) induce una emesis rápida en perros y gatos; el riesgo estriba en que la broncoaspiración de dicho producto puede ser letal, y es preferible usar otros métodos.

Jarabe de ipecacuana

El jarabe de ipecacuana es un emético comúnmente recomendado en pediatría humana. Contiene emetina, alcaloide que incrementa la salivación, el lagrimeo y la secreción bronquial. Si se repite la administración

y la emesis no se induce, se sugiere un lavado gástrico, para remover los agentes tóxicos del estómago.

A pesar de que el jarabe de ipecacuana se ha utilizado por varios decenios para producir emesis en gatos, se sabe que induce efectos tóxicos e incluso la muerte en esta especie. Sin embargo, en perros puede ser de gran utilidad.

Eméticos de acción central

Clorhidrato de apomorfina

El clorhidrato de apomorfina es un derivado sintético de la morfina con actividad depresora marginal (puede consultarse la descripción completa en el capítulo de analgésicos).

Indicaciones y dosis. La apomorfina se administra casi por cualquier vía y las dosis orales deben ser altas, para compensar la pobre biodisponibilidad por absorción oral. El efecto emético se presenta 2-10 min después de la administración por vía SC o conjuntival. Si la emesis no se presenta después de la primera dosis, es poco probable que se produzca después de la segunda, ya que la apomorfina estimula la ZQD, pero también deprime el centro del vómito y podría deprimir así mismo el SNC, en particular el centro respiratorio.

PERROS Y GATOS: tiene mayor eficacia en perros que en gatos. En perros se usa como emético y expectorante. La dosis como emético es de 0.04 mg/kg por vía IV o 0.08 mg/kg por vía IM, o 0.1-0.5 mg/kg por vía oral.

Xilazina

La xilazina (la descripción completa se encuentra en el capítulo de tranquilizantes) es un agonista α_2 sedante-analgésico, que se utiliza con frecuencia para producir el vómito en gatos y en perros, en dosis menores que las utilizadas con fines de sedación (0.05 mg/kg). En perros, la emesis es común a dosis tranquilizantes de 1-3 mg/kg por vía intramuscular.

Antieméticos de acción central

Aparato vestibular

El aparato vestibular es la estructura que modula el vómito causado por efectos cinéticos o por alteraciones del oído interno. En perros y gatos el mareo por traslado se controla durante varias horas (8-12 h) administrando antihistamínicos como clorhidrato de ciclizina o clorhidrato de meclizina. Su eficacia depende del efecto en la ruta neural que se inicia en el aparato vestibular. El vómito inducido por otras vías no se controla con estos medicamentos. Como efectos secundarios se pueden presentar somnolencia y xerostomía (boca seca). El efecto antiemético se logra a diferentes niveles de acción, tanto centrales como periféricos.

Clorhidrato de ciclizina

Su nombre químico es 1-difenilmetil-4-metilpiperazina. Tiene peso molecular de 266.39 Da y su fórmula condensada es $C_{18}H_{22}N_2$. Es fotosensible.

Clorhidrato de meclizina

Su nombre químico es 1-[(4-clorofenil)fenilmetil]-4-[(3-metilfenil)metil] piperazina; 1-(*p*-cloro-α-fenilbencil)-4-(*m*-metilbencil) piperazina; tiene peso molecular de 390.96 Da y su fórmula condensada es $C_{25}H_{27}ClN_2$.

Hioscina

Los alcaloides de la belladona (particularmente la hioscina, conocida también como escopolamina) y los compuestos sintéticos afines son antieméticos eficaces, pero su efecto es corto (no mayor de 6 h).

Efectos adversos. Entre los efectos secundarios están xerostomía y somnolencia. Estos medicamentos no suelen administrarse a gatos porque en ellos los efectos adversos son muy intensos.

Sustancias activas en la zona quimiorreceptora de disparo (ZQD)

Fenotiazinas

Existen varios derivados de la fenotiazina, como clorpromazina, acepromazina y trimetobenzamida, que se consideran antieméticos de amplio espectro. Controlan el vómito generado por diversas causas además del de origen laberíntico. En dosis bajas bloquean la ZQD, gracias a su efecto antihistamínico y antidopaminérgico (D2). En dosis altas tienen efectos anticolinérgicos y pueden actuar en otros sitios, incluyendo el centro del vómito.

Efectos adversos. El primer efecto adverso asociado a este grupo de antieméticos es sedación e hipotensión por el bloqueo periférico de los receptores adrenérgicos alfa. Si es necesario, se debe iniciar un tratamiento de líquidos posterior a la medicación con fenotiazínicos. Los derivados de la fenotiazina no se deben administrar en pacientes epilépticos, porque disminuyen el umbral de excitación y pueden generar convulsiones.

Clorpromazina

La clorpromazina es un antiemético potente que actúa a nivel del centro del vómito, zona gatillo y en receptores periféricos.

Farmacodinámica. La clorpromazina tiene un efecto antiemético que se relaciona con la depresión del centro

del vómito al deprimir la zona quimiorreceptora, pero no controla la náusea cuando ésta se debe a acciones directas en la mucosa GI o a estimulación vestibular.

Indicaciones y dosis. Como antiemético las dosis son:

PERROS: 0.5 mg/kg/6-8 h por la vía IM o subcutánea.

GATOS: 0.2-0.4 mg/kg/6-8 h por la vía IM o subcutánea.

BOVINOS: 0.22 mg/kg/6-8 h por vía IV o 1.1 mg/kg/6-8 h por vía intramuscular.

OVINOS Y CAPRINOS: 0.55 mg/kg por vía IV o 2.2 mg/kg por vía intramuscular.

CERDOS: 0.5 mg/kg por vía intramuscular.

Efectos adversos. Entre los efectos secundarios indeseables de este fármaco está hipotensión y vasodilatación sistémica; por lo tanto sólo debe administrarse en pacientes adecuadamente hidratados.

Clorhidrato de promazina

Indicaciones y dosis. PERROS: la dosis recomendada es de 2.2-6.6 mg/kg por vía parenteral. Para uso antiemético, se reduce la dosis 33-50% y se repite cada 4-6 horas.

CABALLOS: 1-2 mg/kg por vía oral.

BOVINOS: 0.44-1 mg/kg por la vía IV o intramuscular.

Acepromazina

La acepromazina produce tranquilización, actúa como antiemético y es antiespamódico.

Indicaciones y dosis. PERROS: 0.025-0.1 dosis única por vía IM, SC o IV. No exceder de 3 miligramos.

GATOS: 0.025-0.1 dosis única por la vía IM, SC o intravenosa.

BOVINOS: 0.13-0.26 mg/kg por VO o 0.013 mg/kg por vía intramuscular.

CERDOS: 60 mg/animal adulto/12 h por vía intramuscular.

Trimetobenzamida

No se le considera un derivado fenotiazínico, pero también bloquea la ZQD y es muy eficaz en el control del vómito inducido por la apomorfina. Produce menos depresión que los fenotiazínicos.

Indicaciones y dosis. PERROS Y GATOS: 3 mg/kg/8 h por la vía IM u oral.

Antagonistas de la serotonina (ciproheptadina)

La ciproheptadina actúa sobre la ZQD. Es un antagonista de la serotonina con acciones de antihistaminérgico y anticolinérgico. Se ha utilizado también para controlar el vómito y la diarrea en pequeñas especies.

Procinéticos

Metoclopramida

La metoclopramida es un derivado liposoluble del ácido paraaminobenzoico. Su nombre químico es 4-amino-5-cloro-N-[(2-dietilamino)etil]-2-metoxibenzamida; 4-amino-5-cloro-N-[2-(dietilamino)etil]-*o*-nisamida (fig. 28-1). Tiene peso molecular de 299.80 Da y su fórmula condensada es $C_{14}H_{22}ClN_3O_2$.

Farmacodinámica. Además de los efectos centrales como antiemético (antidopaminérgico), la metoclopramida actúa de forma periférica como antidopaminérgico y como estimulante colinérgico. En forma periférica favorece la liberación de Ach, y este efecto se inhibe completamente con atropina. Además, inhibe la zona quimiorreceptora de disparo.

Fisiológicamente, la metoclopramida antagoniza la emesis incrementando el tono del esfínter esofágico bajo, aumenta la fuerza y la frecuencia de las contracciones del antro gástrico, relaja el esfínter pilórico y promueve el peristaltismo en duodeno y yeyuno; el resultado de todo esto es aumento de la fuerza y frecuencia del vaciamiento gástrico y aceleramiento del tránsito intestinal.

La metoclopramida no altera la producción del ácido clorhídrico.

Farmacocinética. La metoclopramida se absorbe muy bien por vía oral; se distribuye rápidamente y se excreta por hígado y riñón; su efecto es de corta duración. Cuando se administra por VO es susceptible al

H
O N
N CH3
OCH3
CH3
Cl
NH2

Fig. 28-1. Fórmula estructural de la metoclopramida.

efecto de primer paso, lo cual podría reducir su biodisponibilidad hasta en 30%; la $Cp_{máx}$ se alcanza en 2 h. Al administrarse por vía IM su biodisponibilidad es de 74-96%. Se distribuye ampliamente y llega al SNC. Sólo 13-22% se une a las proteínas plasmáticas. Atraviesa la placenta y llega a la leche. Se metaboliza por glucuronización y conjugación. Se elimina por la orina y 5% por las heces. La vida media en perros es de 90 minutos.

Indicaciones y dosis. Como antiemético, la principal indicación de la metoclopramida es el vómito intenso intratable por quimioterapia o toxinas en sangre, así como el tratamiento de náuseas y vómito asociado a retraso del vaciamiento gástrico, reflujo gastroesofágico, reflujo por gastritis y úlcera péptica.

Promueve el vaciamiento gástrico y estimula el consumo de alimento por el paciente. Además de promover la motilidad coordinada del tubo GI (procinético), bloquea la emesis a través de la inhibición de la ZQD. Se estima que su efecto es 20 veces más potente que el de las fenotiazinas para controlar la emesis. Se le ha usado antes de las comidas para contrarrestar subobstrucciones pilóricas o problemas de vaciamiento gástrico. También se emplea en el control del megaesófago, con resultados relativos.

Perros: como antiemético la dosis es de 0.2-0.4 mg/kg/6 h por VO o SC. Para el tratamiento de trastornos GI la dosis es de 0.2-0.4 mg/kg/6-8 h por VO. Para controlar el reflujo esofágico la dosis es de 0.2-0.5 mg/kg/8 h por vía oral.

Gatos: para el tratamiento de trastornos GI y reflujo esofágico, la dosis es de 0.2-0.5 mg/kg/8 h por VO o subcutánea.

Caballos: la dosis es de 0.02-0.1 mg/kg/6-8 h por vía IM o IV, o por infusión a razón de 0.25 mg/kg/hora.

Efectos adversos. En relación con la dosis puede haber efectos secundarios en el SNC, incluyendo nerviosismo, pesadez, depresión y desorientación. Los efectos extrapiramidales antidopaminérgicos incluyen temblor y cansancio motor. Puede inducir convulsiones en pacientes epilépticos. En seres humanos se ha informado ginecomastia, debido al aumento en la liberación de prolactina. También se han mencionado trastornos gastrointestinales, como estreñimiento, cuando se administra por tiempo prolongado.

Está contraindicada en pacientes con hemorragias GI, obstrucciones o perforaciones y con problemas conductuales. En caballos adultos el uso de metoclopramida se asocia con efectos graves sobre SNC y se puede observar excitación, seguida de sedación, además de signos de dolor abdominal. En caso de intoxicación no existe antídoto.

Interacciones. Los efectos de los anticolinérgicos como la atropina, o los analgésicos opioides, antagonizan la acción de la metoclopramida en el aparato digestivo. Puede disminuir la absorción de fármacos que se disuelvan o desintegren en el estómago y favorece la absorción intestinal de otros como cimetidina, tetraciclina, ácido acetilsalicílico y diazepam. Las fenotiazinas y butirofenonas pueden potenciar sus efectos.

Sedantes/hipnóticos (fenobarbital, benzodiazepinas y droperidol)

Los barbitúricos (fenobarbital), las benzodiazepinas y el droperidol se usan también para controlar el vómito psicógeno y conductual. El droperidol es el antiemético más potente que se conoce (1 000 veces más que la clorpromazina). (Sus características fisicoquímicas se revisaron en el capítulo de neuroleptoanalgesia.) Inhibe la ZQD y al centro del vómito, pero su efecto se acompaña de sedación. Será necesario un estudio etiológico para determinar si estos fármacos se pueden utilizar en veterinaria.

Indicaciones y dosis

Perros: la dosificación de fenobarbital se puede iniciar con 2-4 mg/kg y del diazepam con 0.1-0.2 mg/kg. El droperidol se emplea en dosis que varían entre 0.5 y 2 mg/kilogramo.

Antieméticos de acción periférica (protectores de mucosa y adsorbentes del tubo gastrointestinal)

Son eficaces para reducir la cantidad y frecuencia del vómito, y en algunos casos lo eliminan. Deben usarse con cuidado debido a que el vómito generalmente es parte de enfermedades que necesitan resolverse. Algunos medicamentos se pueden utilizar como antieméticos por su efecto protector de la mucosa o el epitelio local, ya que disminuyen la irritación. Los productos que modulan la secreción del ácido clorhídrico producen efectos antieméticos. Entre otros productos se encuentran los demulcentes, antiácidos y protectores como caolín, pectina y sales de bismuto.

Caolín/pectina

El caolín (o caolina) es un silicato de aluminio hidratado. Cuando se encuentra en forma de polvo es una sal refinada, blanca, sin olor y prácticamente insoluble en agua. La pectina es un polímero que consiste en ácidos poligalacturónicos. Naturalmente se obtiene de frutas cítricas o de la manzana. Un gramo de pectina es soluble en 20 ml de agua y forma una solución coloidal viscosa. Por lo general se formulan juntos en suspensiones estables.

Farmacodinámica. Se cree que la combinación de caolín/pectina posee propiedades adsorbentes (de bacterias y toxinas) y protectoras (previene la inflamación de la mucosa). Se ha demostrado que la pectina disminuye el pH en la luz intestinal. Para que tengan un efecto tangible, se les debe administrar en volúmenes relativamente grandes. La mucosa GI extendida tiene una superficie de 30-50 m^2 en un perro de talla media. Un volumen reducido de caolín/pectina, por razones lógicas, no se puede considerar protector.

Farmacocinética. No se absorbe después de administrarse por VO. Más de 90% de la pectina administrada se descompone en el tubo digestivo. Mejora la consistencia de las heces en pacientes con diarrea.

Indicaciones y dosis. Generalmente se usa como antidiarreico y adsorbente de toxinas

Perros y gatos: para tratamiento de diarreas se usa 1-2 ml/kg/4-6 h por VO. Como adsorbente de toxinas la dosis es de 2-5 ml/kg por VO, y como protector es de 5-10 ml/kg por vía oral.

Bovinos: para el tratamiento de diarreas la dosis es de 124-311 g/animal por vía oral.

Caballos: para el tratamiento de diarreas la dosis es 3.1 g/8 kg por VO. En potros: 93-124 g/animal/6-8 h por vía oral.

Ovinos: se utilizan dosis de 93-124 g/animal/2-3 h por vía oral.

Efectos adversos. Por lo general no se observan efectos adversos. Con dosis altas se produce estreñimiento, y en pacientes muy jóvenes o viejos puede ocurrir impactación fecal.

Interacciones. La combinación de caolín/pectina puede inhibir la absorción oral de la lincomicina, por lo que si se requiere utilizar los tres fármacos, se recomienda que se administren con un intervalo de al menos 3-4 h. También se menciona que la combinación puede disminuir la absorción de digoxina y otros antibacterianos. Por lo tanto, no se deben administrar conjuntamente.

Subsalicilato de bismuto

Su nombre químico es (2-hidroxibenzoato-O-1)oxobismuto; 2-bismuto ácido hidroxibenzoico (3+) sal básica. Tiene peso molecular de 362.09 Da y su fórmula condensada es $C_7H_5BiO_4$. Se encuentra en forma de polvo y es de color blanco, sin olor ni sabor. Contiene al menos 58% de bismuto. Es insoluble en agua, glicerina y alcohol. Se le conoce también como salicilato de bismuto u oxisalicilato de bismuto. El bismuto se utiliza como protector de la mucosa y medio de contraste para estudios radiológicos. Posee efectos antisecretores y antimicrobianos.

Farmacodinámica. Posee propiedades protectoras, adsorbentes y antibacterianas (pobres), las cuales se deben principalmente al bismuto. El salicilato tiene actividad antiprostaglandínica que reduce los síntomas asociados con diarreas secretoras.

Farmacocinética. Se menciona que en el intestino delgado se convierte en carbonato de bismuto y salicilato. El salicilato se une a proteínas plasmáticas y se metaboliza en el hígado, convirtiéndose en ácido salicílico. Se elimina por vía renal.

Indicaciones y dosis. Generalmente se usa como antidiarreico.

Perros: la dosis es de 1-2 ml/kg por vía oral.

Becerros: la dosis es de 60 ml/animal/8-12 h/2 días por vía oral.

Caballos: para potros la dosis es de 60 ml/animal/8-12 h/2 días.

Cerdos: para el tratamiento de lechones la dosis es de 2-5 ml/6-12 h/2 días por vía oral.

Efectos adversos. Es de empleo delicado en gatos, ya que puede ocasionar toxicosis por salicilatos. No es sustituto de una terapia de líquidos adecuada. El color muy oscuro que imparte a las heces puede confundirse con un cuadro de melena.

Interacciones. Pueden disminuir la absorción de las tetraciclinas que se administran por VO; en caso de que requiera el tratamiento conjunto, debe haber un intervalo de 2-4 h entre dosificaciones. Si se administra con ácido acetilsalicílico se puede incrementar la concentración plasmática del ácido salicílico.

Anticolinérgicos

Los fármacos anticolinérgicos que bloquean los receptores muscarínicos en el centro emético también inhiben la transmisión colinérgica periférica. Entre los productos anticolinérgicos que no cruzan completamente la barrera hematoencefálica se incluyen glucopirrolato e isopropamida.

Farmacodinámica

Los anticolinérgicos pueden suprimir el vómito por inhibición de los impulsos vagales aferentes, disminución de los espasmos de la musculatura lisa gastrointestinal e inhibición de las secreciones gastroentéricas. También retrasan el vaciamiento gástrico, por lo que no se reco-

mienda su uso por más de tres días, pues de otro modo podrían producir emesis.

Efectos adversos

Estos medicamentos no se deben administrar con fármacos cuya actividad dependa de su efecto colinérgico en ganglios o músculo liso; entre éstos se incluyen metoclopramida, cisaprida y opioides.

Glucopirrolato

Es un compuesto cuaternario de nitrógeno que reduce la acidez del jugo gástrico. Su efecto dura 7 h aproximadamente.

Yoduro de isopropamida

Es un agente anticolinérgico que pertenece al grupo de los cuaternarios de amonio sintéticos. Su nombre químico es γ-(aminocarbonil)-N-metil-N,N-bis(1-metiletil)-γ-fenilbencenopropanamino yoduro; tiene peso molecular de 480.43 Da y su fórmula condensada es $C_{23}H_{33}IN_2O$. Es un polvo cristalizado y amorfo, de sabor amargo, inodoro, fotosensible y soluble en agua, metanol, etanol y cloroformo. Es insoluble en éter.

Farmacodinámica. Es un antimuscarínico con acción similar a la atropina, con la característica de que no atraviesa el SNC y no produce efectos a este nivel. Sin embargo, sí puede liberar al marcapaso del efecto vagotónico.

Farmacocinética. Al administrarse por VO su absorción no es completa; sin embargo, sus efectos perduran hasta 8-12 h. Es poco liposoluble y no llega a SNC ni al ojo. Se desconoce si llega a la leche o atraviesa la placenta, por lo que su administración en hembras gestantes o lactantes debe ser bajo responsabilidad del médico. Se elimina principalmente como metabolitos o sin cambios en orina y secundariamente en heces.

Indicaciones y dosis. Se usa en clínica de pequeñas especies como antiemético y antidiarreico y además tiene efectos antibradicárdicos.

PERROS Y GATOS: como antiemético y antidiarreico la dosis es de 0.2-1.0 mg/kg/12 h por VO. En casos de bradicardia la dosis es de 2.5-5 mg/8-12 h por vía oral.

Efectos adversos. Está contraindicada en pacientes con antecedentes de sensibilidad a los anticolinérgicos, insuficiencia cardiaca, enfermedad obstructiva GI, íleo paralítico, colitis ulcerosa, uropatía obstructiva o miastenia grave. Los agentes antimuscarínicos se deben usar con precaución en pacientes con infecciones GI. Excepto por los efectos que produce en el SNC, sus efectos negativos son iguales a los que produce la atropina (sequedad de boca y ojos, taquicardia, estreñimiento).

Interacciones. Antihistamínicos, procainamida, benzodiazepinas y fenotiazinas potencian el efecto de la isopropamida. Los corticosteroides acentúan los efectos adversos de ésta y aumentan la presión intraocular. La isopropamida potencia los efectos de nitrofurantoína, diuréticos que son derivados de la tiazida y simpaticomiméticos. Antagoniza los efectos de la metoclopramida.

Fenotiazinas

Las fenotiazinas actúan a nivel central bloqueando el centro del vómito. Son antagonistas de la dopamina con propiedades antihistamínicas y anticolinérgicas. Deben administrarse una vez que se ha restablecido el equilibrio hídrico, debido a que causan hipotensión. Producen un efecto de tranquilización leve, lo cual disminuye el estrés, pero hace difícil el monitoreo del paciente. La dosis en perros es de 0.2-0.5 mg/kg tid-qid de clorpromazina y de 0.5 mg/kg tid-qid de acepromazina.

Metoclopramida

Es un fármaco antiemético de efectos centrales y periféricos.

Farmacodinámica. Antagoniza la dopamina; periféricamente aumenta la liberación de acetilcolina de los nervios posganglionares, e incrementa el tono y la presión del esfínter gastroesofágico.

Indicaciones y dosis. Es útil en el tratamiento de la esofagitis. Al aumentar la motilidad gástrica y el vaciamiento, ayuda a mover el ácido del estómago al duodeno, con lo que hay menos alimento disponible para el reflujo. Es un procinético que regula la motilidad gástrica. La dosis es de 0.2-0.4 mg/kg tid por vía SC, y debido a que tiene vida media muy corta puede administrarse por infusión.

Efectos adversos. Entre los efectos adversos que produce se encuentran depresión y nerviosismo.

Ondansetrón

Es un antagonista serotoninérgico eficaz para reducir las náuseas y el vómito por quimioterapias. La dosis es de 0.5-1 mg/kg VO, la cual puede administrarse 30 min antes del otro tratamiento. Cuando el vómito se asocia a trastornos GI, la dosis es de 1-1.5 mg/kg por vía IV lenta (tid-qid).

Otros antieméticos (dexametasona)

Los glucocorticoides, y en particular la dexametasona (que se describe en el capítulo de corticosteroides), se caracterizan por su efecto antiemético, pero se desconoce su mecanismo de acción.

Antiulcerosos

Fisiopatología de la úlcera gastrointestinal

Los acontecimientos que conducen a la ulceración gastroduodenal son complejos, ya que ésta es el resultado de la interacción entre la secreción de ácido y el mecanismo de defensa de la mucosa gastrointestinal. El aumento de la secreción ácida del estómago es un prerrequisito para el daño de la mucosa, y éste no suele presentarse si el pH luminal es mayor de 4.0; la pepsina y los ácidos biliares podrían contribuir al daño de la mucosa. El daño se exacerba cuando la mucosa pierde su capacidad protectora, que depende de la secreción de bicarbonato y moco y de la epitelialización constante. El decremento del flujo sanguíneo a la mucosa incide fuertemente sobre estos mecanismos y daña la mucosa y su reparación.

Entre los fármacos que se utilizan para tratar las erosiones y/o úlceras gastrointestinales están los inhibidores de la secreción del HCl y los medicamentos citoprotectores. La participación de *Helicobacter sp.* en la patogénesis de la úlcera gastroduodenal está muy bien establecida, y con base en esto se prescriben medicamentos para erradicar dicho organismo en el tratamiento de la úlcera en humanos; su utilidad ya se ha documentado en perros. Empero, no se conoce su valor epidemiológico en esta especie, y se considera que la tendencia a presentar úlceras en perros y gatos tiene más relación con la composición de su dieta (p. ej., elevada en grasa o con elementos de difícil digestión para estas especies). Dada la disponibilidad de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en medicina humana, cada vez son más frecuentes en animales las gastritis irritativas con múltiples úlceras, por medicación no supervisada que realizan los propietarios.

Fisiología de la secreción gástrica ácida

La secreción ácida del estómago ocurre en cuatro fases; las tres primeras se refieren a la secreción gástrica, cefálica e intestinal, estimuladas por el alimento y la gastrina. La secreción es persistente durante estas tres fases, y el pH gástrico disminuye progresivamente conforme los nutrimentos fluyen a través del tubo gastrointestinal. La secreción de gastrina comienza a inhibirse cuando el pH alcanza un valor de 3.5 y se inhibe por completo cuando llega a 1.5; después se secreta nuevamente cuando el pH se aproxima a 3-3.5. La cuarta fase de secreción ácida gástrica es basal y se presenta cuando no hay estímulo externo; esta secreción basal varía en las diferentes especies y es regulada por el ritmo circadiano. Alcanza su punto máximo a media noche y temprano en la mañana.

La secreción gástrica ácida a nivel celular implica la generación y la ulterior secreción de iones hidrógeno por las células parietales de la mucosa gástrica. La bomba de iones de hidrógeno se localiza en la membrana basal y se encuentra asociada con el retículo endoplásmico. Existen tres diferentes maneras de estimular la secreción del ácido gástrico, cada una de las cuales actúa a través de mediadores químicos que interactúan en su momento con el receptor de la membrana en las células parietales. La ruta neurocrina deposita un transmisor como la Ach, que interactúa con los receptores muscarínicos; en la ruta endocrina, la gastrina interactúa con los receptores, y la ruta paracrina deposita autacoides o factores tisulares, tales como la histamina, que interactúa con los receptores H_2 vinculados con la ciclasa de adenilato y el AMP (monofosfato de adenosina) cíclico. De éstas, la ruta de la acetilcolina es la menos importante en perros y gatos. En muchos animales domésticos los efectos de la gastrina y de la acetilcolina son potenciados por la histamina.

Defensa de la mucosa

La mucosa gastrointestinal constituye una defensa importante, ya que actúa como preventiva y reparadora de la ulceración gastrointestinal a través de:

- Secreción de bicarbonato y neutralización del ácido clorhídrico en la luz.
- Secreción de una capa gruesa de moco alcalino que atrapa y neutraliza el flujo interno de iones H^+.
- Una barrera epitelial gástrica compuesta por fosfolípidos activos.
- Una membrana celular lipoproteínica.
- Un estrecho complejo de unión intercelular que limita la difusión retrógrada del hidrógeno.
- El flujo sanguíneo de la mucosa, que provee de oxígeno y nutrientes a las células de la mucosa y remueve los iones hidrógeno que han penetrado la barrera gástrica.
- Multiplicación rápida de las células del epitelio de la mucosa.
- Producción de agentes protectores.

La secreción local de prostaglandinas E_2 es muy importante como mecanismo de defensa, ya que modula la secreción del ácido clorhídrico, aumenta la secreción de bicarbonato y la producción de moco, mejora el flujo sanguíneo de la mucosa y promueve la epitelialización. También los radicales sulfhidrilo que se producen localmente actúan como captores de radicales de oxígeno libre y otros radicales producidos por el daño celular.

Antisecretores gástricos

Entre los medicamentos que se utilizan para prevenir o modular la secreción gástrica ácida están los anticolinér-

gicos, los antagonistas H_2, los inhibidores de la bomba de protones y la prostaglandina E_2 (PGE_2) y sus análogos. Los fármacos que modifican la acidez gástrica, como los antiácidos, se mencionan en el apartado de citoprotectores.

Todos los fármacos que modifican el pH pueden causar complicaciones de aclorhidria cuando se administran en forma crónica. Se debe recordar que tanto la secreción ácida como la pepsina son necesarias para la hidrólisis de las proteínas y de otros alimentos. La aclorhidria puede asociarse con sobreproliferación bacteriana y por ende con infecciones GI. Además, favorece la mala absorción de ciertos nutrimentos, como vitamina B_{12} y hierro, así como de algunos fármacos que son ácidos débiles.

Antagonistas de los receptores H_2

El efecto de los antagonistas de los receptores H_2 es reversible; reducen la cantidad de iones hidrógeno de la secreción gástrica, así como la cantidad de pepsina.

Farmacodinámica. Cimetidina, ranitidina y famotidina llevan a cabo sus acciones farmacológicas por medio de un antagonismo competitivo con la histamina por los receptores H_2, y sus efectos son:

- Interfieren en la secreción gástrica de HCl debido a que bloquean los receptores específicos en las células parietales.
- Producen vasodilatación del lecho capilar.

Los antihistamínicos H_2 no afectan de ninguna forma las funciones mediadas por receptores H_1 y viceversa. Varían un poco en duración, acción, eliminación e interacciones medicamentosas, pero sobre todo en potencia; por ejemplo, la ranitidina es cinco a 12 veces más potente que la cimetidina, y la famotidina es nueve veces más potente que la ranitidina y 32 más que la cimetidina. La famotidina tiene el efecto más prolongado.

Farmacocinética. Los antihistamínicos H_2 se absorben de manera eficaz después de su administración por VO, y la $Cp_{máx}$ se logra en 45-75 min. Si se administran junto con alimentos, se retarda su absorción y el inicio de su efecto se prolonga. Se distribuyen ampliamente en el organismo; llegan a cruzar la barrera placentaria y se han detectado en la leche materna, pero no cruzan la barrera hematoencefálica. Se eliminan sobre todo por orina, de donde se recupera en 24 h hasta 75% de la dosis sin modificación alguna.

Indicaciones. Se indican en problemas como gastritis, úlceras gástricas, gastritis erosivas relacionadas con estrés en condiciones hipersecretoras, como en el gastrinoma y la mastocitosis sistémica. También se recomiendan para el tratamiento de úlceras inducidas por antiinflamatorios no esteroideos (AINE), aunque no la previenen al administrarse conjuntamente en todos los casos. Los pacientes con síndrome acidopéptico se benefician con el tratamiento a largo plazo con inhibidores de los receptores H_2.

Clínicamente, la acción más importante de los antihistamínicos H_2 es el bloqueo de la secreción gástrica de HCl. Mediante la administración de los antihistamínicos H_2 se pueden abatir muchos estímulos secretores, ya que la estimulación de receptores H_2 constituye el paso final para que se lleve a cabo la secreción de HCl de las células parietales.

Los antihistamínicos H_2 reducen también la acción de fármacos colinérgicos.

Caballos, perros y gatos: se han utilizado como fármacos esenciales en la terapéutica de úlceras gástricas y síndrome acidopéptico. Son de gran eficacia para resolver la gastritis irritativa inducida por analgésicos no narcóticos. En perros y gatos se han usado también en el tratamiento del reflujo gastroesofágico, con el fin de evitar lesiones a este nivel por el pH tan bajo del reflujo gástrico. En la terapéutica de gastrinomas en el perro se deben recomendar las dosis más altas, con intervalos cortos. Curiosamente, la cimetidina limita la proliferación de melanomas en caballos.

Efectos adversos. La toxicidad de los antihistamínicos H_2 es muy baja, aunque se dosifiquen a altas dosis; con dosis altas y de manera continua pueden llegar a aparecer algunos signos menores como náusea, vómito o diarrea. En casos graves se presentan cefalea y estreñimiento y puede inducirse dispepsia.

Se ha observado que en pacientes con úlcera gástrica que se medicaron con estos fármacos por largos periodos existe un efecto de rebote de hipersecreción ácida cuando se suspende el tratamiento, aunque si la mucosa ya se ha reconstituido, este efecto no tiene significado clínico.

Interacciones. Estos fármacos no se deben administrar por VO junto con antiácidos o adsorbentes, pues se modifica su absorción.

Cimetidina. La cimetidina es el fármaco más antiguo de este grupo. Es un antagonista que actúa en los receptores H_2. Su nombre químico es N-ciano-N'-metil-N''-[2-[[(5-metil-1H-imidazol-4-il)-metil]-tio]-etil]-guanidina (fig. 28-2); tiene peso molecular de 252.3 Da y su fórmula condensada es $C_{10}H_{16}N_6S$. Es un polvo cristalino de color amarillo pálido, sabor amargo y olor azufrado desagradable, muy soluble en agua; tiene pKa de 7.1 y pH de 3.8-6, dependiendo de la presentación y el vehículo utilizado. Los cambios de coloración no afectan su potencia. Puede permanecer estable hasta por 48 h

Fig. 28-2. Fórmula estructural de la cimetidina.

cuando se combina con soluciones que se administran por vía IV (incluyendo bicarbonato de sodio al 5%).

Farmacodinámica. Es un inhibidor competitivo que actúa en los receptores H_2 de las células parietales; su efecto consiste en reducir las secreciones gástricas. No altera el tiempo de vaciado gástrico ni la presión esofágica o la cantidad de secreciones biliares o pancreáticas. Se menciona que tiene efecto inmunomodulador y que suprime el efecto de las células T; además posee una débil actividad estimulante de la lactación. Puede inducir ginecomastia o crecimiento glandular con el uso crónico en los primates.

Farmacocinética. Se absorbe rápidamente por el tubo GI, aunque el alimento puede retrasar dicho proceso. Al administrarse en perros por VO tiene biodisponibilidad de 95%; la vida media plasmática es de 1 h y el Vd es de 1.2 L/kg. Llega a la leche y atraviesa la placenta. Se metaboliza en el hígado y se elimina por la orina. La vida media de la cimetidina es de aproximadamente 2 h, pero su efecto permanece hasta 8 h. En el caballo se recomienda un valor terapéutico de 1.0 µg/ml de plasma para lograr la supresión eficaz de la secreción ácida.

Indicaciones y dosis. Al parecer la cimetidina es uno de los fármacos más eficaces para controlar los sangrados del tubo GI superior, cuando la hemorragia no se debe a la erosión de vasos mayores. También se ha administrado con éxito en reflujo gastroesofágico, gastritis y reflujo duodenogástrico. En la insuficiencia pancreática exocrina se administra 30 min antes del alimento; puede disminuir la hidrólisis ácida y enzimática cuando se reemplazan las enzimas pancreáticas adicionadas en el alimento.

No afecta las funciones del estómago como vaciamiento, secreción de factor intrínseco o tono, y para lograr efectos procinéticos se requiere metoclopramida o cisaprida, que son fármacos no relacionados con los antihistamínicos.

La cimetidina se ha utilizado en pacientes con deficiencia exocrina pancreática (esteatorrea, mala digestión y pérdida de peso). Incrementa el pH del estómago y evita la destrucción del extracto pancreático exógeno administrado de manera conjunta; los pacientes así tratados recuperan peso rápidamente y se evita la esteatorrea.

PERROS: para tratar gastritis crónica, úlceras y en casos de esofagitis: 5-10 mg/kg/6 h por VO o SC. Para prevenir irritación gástrica, hiperacidez y ulceración secundaria a mastocitomas: 5 mg/kg/8 h por VO y SC. En casos de gastrinoma: 5-15 mg/kg/6 h por vía IV, SC o VO. Para supresión de las células T (como inmunomodulador): 10-25 mg/kg/12 h por vía oral.

GATOS: la dosis es de 5-10 mg/kg/6-8 h por VO o 10 mg/kg por vía IV en infusión lenta.

CABALLOS: ha mostrado su utilidad clínica en el tratamiento de úlceras gástricas con 4 mg/kg/12 h por vía IV u 11 mg/kg/12 h por VO, durante el tiempo que se requiera. Se ha empleado en el control de la melanomatosis multifocal progresiva y otros tipos de melanoma, con dosis de 2.5 mg/kg/8 h por VO durante meses. También se ha usado para esofagitis y reflujo en dosis de 1 g por VO, IM o IV dividida en dos o tres tomas. No se conoce el mecanismo preciso de acción, pero se sugiere una eficacia clínica notable. En potros se usa también para el tratamiento de úlceras gástricas en dosis de 20 mg/kg/1-3 veces al día por VO o bien 8-10 mg/kg/4-6 h por vía intravenosa.

BOVINOS: para el tratamiento de úlceras abomasales la dosis es de 8-16 mg/kg/8 h; el tratamiento es costoso.

CERDOS: para el tratamiento de úlceras gástricas la dosis es de 300 mg/animal.

La DL_{50} en ratones es de 2.6 g/kg por VO, 150 mg/kg por vía IV y 470 mg/kg por vía IP; en ratas es de 5 g/kg por VO, 106 mg/kg por vía IV y 650 mg/kg por vía intraperitoneal.

Interacciones. La cimetidina inyectable es compatible con sulfato de amikacina, sulfato de atropina, carbenicilina disódica, cefoxitina sódica, clorotiazida sódica, fosfato de clindamicina, fosfato sódico de dexametasona, digoxina, adrenalina, eritromicina, furosemida, sulfato de gentamicina, heparina sódica, insulina, clorhidrato de isoproterenol, clorhidrato de lidocaína, clorhidrato de lincomicina, succinato sódico de metilprednisolona, noradrenalina, penicilina G potásica y sódica, sulfato de polimixina B, NaCl, clorhidrato de tetraciclina, clorhidrato de vancomicina y vitamina B.

Es incompatible con anfotericina B, ampicilina sódica, cefamandol, cefazolina sódica, cefalotina sódica y pentobarbital sódico.

La cimetidina tiene varias interacciones y se une a muchos medicamentos. Como la mayor parte de los antisecretores, afecta la absorción oral de otros fármacos por la modificación del pH gastrointestinal. También es un potente inhibidor del sistema microsómico enzimático, por lo que disminuye el metabolismo de otros productos vía hepática; una consecuencia potencial de esto es cierta toxicidad medicamentosa o prolongación del efecto.

La cimetidina también disminuye el flujo sanguíneo en 20%, y se ha demostrado que reduce el flujo de depuración de productos como el propranolol y la lidocaína. Inhibe al sistema microsómico hepático y aumenta la permanencia de algunos fármacos como bloqueadores adrenérgicos beta, metronidazol, lidocaína, benzodiazepinas, etanol, fenitoína, teofilina, warfarina y difenilhidantoína.

La cimetidina no puede evitar la úlcera inducida por ácido acetilsalicílico o naproxeno en perros. Disminuye la depuración de la procainamida.

Efectos adversos. En ratas y perros que recibieron cimetidina en grandes dosis durante periodos de uno a tres meses se redujo el tamaño de los testículos, las vesículas seminales y la próstata, aunque no hubo efecto alguno sobre la fertilidad ni la capacidad sexual de dichos animales.

Se debe usar con cuidado en pacientes con insuficiencia hepática o renal. Ocasionalmente induce agranulocitosis; si se administra con rapidez por vía IV además puede provocar arritmias cardiacas y dolor en el sitio de aplicación.

Clorhidrato de ranitidina. Es un antagonista que actúa en los receptores H_2. Su nombre químico es N-[2-[[[-5-[(dimetilamino)metil]-2-furanil]-metil]-tio]-etil]-N'-metil-2-nitro-1,1-etanodiamina (fig. 28-3); tiene peso molecular de 314.4 Da y su fórmula condensada es $C_{13}H_{22}N_4O_3S$. Es una sustancia con sabor amargo; tiene pka de 8.2, es soluble en agua y alcohol y su pH es de 6.7-7.3. Los cambios en su coloración no afectan su potencia.

Farmacodinámica. La ranitidina inhibe competitivamente la histamina al interactuar con los receptores H_2; reduce la liberación de ácido gástrico en medio alcalino y cuando su secreción es estimulada por la presencia de alimento, aminoácidos, histamina o insulina. Es tres a 13 veces más potente que la cimetidina. Retrasa el vaciamiento gástrico. Puede incrementar la presión del esfínter esofágico. Al disminuir la cantidad de jugo gástrico producido, también disminuye la secreción de pepsina y la liberación de vasopresina.

Farmacocinética. Al administrarse por VO en el perro su absorción no es afectada por el alimento, la biodisponibilidad es de 81%, la vida media plasmática es de 2 h y el Vd es de 2.6 L/kg. Se metaboliza en el hígado y se elimina en la orina por filtración glomerular y secreción tubular.

Fig. 28-3. Fórmula estructural de la ranitidina.

Indicaciones y dosis. Al parecer es uno de los fármacos más eficaces para controlar los sangrados del tubo GI superior cuando la hemorragia no se debe a la erosión de vasos mayores. También se ha administrado con éxito en reflujo gastroesofágico, gastritis y reflujo duodenogástrico. En la insuficiencia pancreática exocrina se administra 30 min antes del alimento; puede disminuir la hidrólisis ácida y enzimática cuando se reemplazan las enzimas pancreáticas adicionadas en el alimento.

PERROS: para el tratamiento de:

- Esofagitis: 1-2 mg/kg/12 h por vía oral.
- Gastritis crónica: 0.5 mg/kg/12 h por vía oral.
- Úlceras: 2 mg/kg/8 h por VO o bien 0.5 mg/kg por vía intravenosa.
- Gastrinoma: 2-4 mg/kg/12 h por VO o bien 0.5 mg/kg por vía intravenosa.
- Hipergastrinemia secundaria a insuficiencia renal crónica: 1-2 mg/kg/12 h por vía oral.
- Hiperhistaminemia secundaria a tumores de mastocitos: 2 mg/kg/12 horas.

GATOS: para tratamiento de úlceras: 2.5 mg/kg/12 h por vía IV o 3.5 mg/kg/12 h por vía oral.

CABALLOS: es tan eficaz para reducir la secreción de HCl como en el ser humano, y ha mostrado su utilidad en el tratamiento de úlceras gástricas en esta especie. La dosis es de 2.2-6.6 mg/kg/6-12 h por VO o 1.5 mg/kg por vía IV. Para potros la dosis es de 150 mg/12 h por vía oral.

Efectos adversos. Es de empleo delicado en pacientes con insuficiencia renal o función renal disminuida. Ocasionalmente puede producir agranulocitosis y arritmias transitorias cuando se administra vía IV. Provoca dolor en el sitio de administración, y existen datos ocasionales de hipersensibilidad. En dosis superiores a las recomendadas puede producir vómito, respiración rápida y tremores musculares.

Interacciones. No afecta el flujo sanguíneo hepático ni el metabolismo de otros fármacos o compuestos endógenos. Los antiácidos disminuyen la absorción de la ranitidina, y se sugiere administrarla 2 h antes o después del antiácido a base de gel de aluminio.

A diferencia de la cimetidina, la ranitidina parece tener efectos en el metabolismo de los fármacos que se metabolizan vía hepática. El bromuro de propantelina retrasa la absorción de la ranitidina pero incrementa su $Cp_{máx}$. Los antiácidos pueden disminuir la absorción de la ranitidina, y se recomienda dejar un intervalo de dosificación entre ambos. La ranitidina puede disminuir la absorción de la procainamida.

Famotidina. Es un antagonista de la histamina que actúa en los receptores H_2; se encuentra en forma de

polvo, es inodora, tiene sabor amargo y es soluble en agua. Su nombre químico es 3-[[[2-[(aminoiminometil)-amino]-4-tiazolil]-metil]-tio]-N-(aminosulfonil)-propanimidamida (fig. 28-4); tiene peso molecular de 337.4 Da y su fórmula condensada es $C_8H_{15}N_7O_2S_3$. La presentación inyectable es compatible con la mayoría de las soluciones que se administran por vía intravenosa.

Farmacodinámica. Actúa en los receptores H_2 de las células parietales e inhibe competitivamente a la histamina, por lo que reduce la liberación de ácido gástrico, tanto en condiciones basales como cuando es estimulada por la presencia de alimento o histamina. Al disminuir la secreción de ácido gástrico también disminuye la de pepsina. Reduce las secreciones gástricas. No afecta el tiempo de vaciamiento gástrico ni la cantidad de secreciones biliares o pancreáticas.

Farmacocinética. Por VO su absorción no es completa, y una parte de la dosis sufre el efecto de primer paso. Por vía IV en caballos tiene vida media de 2-3 h; su Vd es de 4.28 L/kg y su biodisponibilidad de 13%. Si se administra por VO la biodisponibilidad es de 73%. Se metaboliza por el hígado y se elimina por la orina.

En ratas tiene afinidad por hígado, riñón y páncreas y llega a la leche; 15% se une a proteínas plasmáticas y no atraviesa la barrera hematoencefálica.

Indicaciones y dosis. Se recomienda para el tratamiento de úlceras gástricas en las siguientes especies:

Perros: 0.5-1 mg/kg/12-24 h por VO, SC, IM o intravenosa.

Gatos: 0.5 mg/kg/12-24 h por VO, SC o intramuscular.

Caballos: 1.8 mg/kg/8 h por VO o 0.2-0.4 mg/kg/12 h por vía intravenosa.

La DL_{50} en el ratón es de 244.4 mg/kg por vía intravenosa.

Efectos adversos. Es de empleo delicado en pacientes viejos o con insuficiencia renal o hepática. Puede producir arritmias cardiacas, y su empleo en pacientes con problemas cardiacos se debe realizar bajo vigilancia médica.

En ratas gestantes disminuye el peso. Se sabe poco de su toxicidad en animales pero se ha observado que produce pocos efectos negativos. Cuando se administra vía IV en gatos produce hemólisis. Con dosis de 200 mg/kg vía IV provoca vómito y enrojecimiento de boca y orejas.

Interacciones. No afecta el flujo sanguíneo hepático ni el metabolismo de otros fármacos o compuestos endógenos. Debe dejarse un intervalo de dosificación entre la administración de famotidina y antiácidos, metoclopramida, sucralfato, digoxina y ketoconazol. Exacerba la leucopenia producida por fármacos que suprimen la médula ósea. Al parecer no inhibe el sistema del citocromo P-450, por lo que no se requiere ajustar las dosis de fármacos que se metabolizan por esta vía.

Sucralfato. Es un disacárido sulfatado que forma un gel adherente el cual se fija a las úlceras uniéndose a un factor que estimula la proliferación celular, con lo que protege a la mucosa de ácido y pepsina. Estimula la síntesis de prostaglandinas, y aumenta la citoprotección de la mucosa. Es un bloqueador de receptores H_2, y debido a que es muy reactivo con otros fármacos, se recomienda administrarlo 1-2 h antes. La dosis en perros es de 1 g/25 kg td-qid. Véase la descripción completa de este fármaco en el apartado sobre citoprotectores.

Inhibidores de la bomba de protones (omeprazol)

El nombre químico del omeprazol es 5-metoxi-2-[[(4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil)metil]sulfinil]-1H-bencimidazol (fig. 28-5); tiene peso molecular de 345.42 Da y su fórmula condensada es $C_{17}H_{19}N_3O_3S$.

Farmacodinámica. El omeprazol y sus análogos son de los más novedosos productos antisecretores. Es un potente antagonista irreversible de la bomba de protones. Se une permanentemente a la enzima H^+/K^+-adenosina trifosfatasa (bomba de protones) de la célula parietal, que es el paso final en la secreción ácida gástrica, por lo que bloquea indefinidamente la secreción de iones hidrógeno de las células hacia el estómago; se observa el efecto terapéutico aun cuando ya no se detecte el fármaco en plasma.

Farmacocinética. Debido a que es una base débil, el fármaco es inestable en medio ácido, por lo que su presentación comercial debe ser cápsulas o tabletas con capa entérica. La disolución del omeprazol se lleva a

H₂N N N S NH₂ O O S N NH₂ NH₂ S

Fig. 28-4. Fórmula estructural de la famotidina.

H N O S N CH₃ N H₃CO OCH₃ CH₃

Fig. 28-5. Fórmula estructural del omeprazol.

cabo en un ambiente más alcalino, como el del intestino delgado. Debido a que la biodisponibilidad oral del omeprazol mejora cuando aumenta el pH intestinal, las concentraciones plasmáticas tienden a incrementarse hasta el cuarto a quinto días de la medicación. Aunque la biodisponibilidad oral se reduce inicialmente, las concentraciones terapéuticas se alcanzan muy bien. El omeprazol se acumula en las células parietales, y se requiere un tiempo de espera de tres a cinco días antes de que manifieste su máximo efecto. Con base en esto, la eficacia se mantiene con concentraciones plasmáticas bajas y el efecto continúa, aun cuando se suspenda la administración; esto implica un intervalo de dosificación de 24 horas.

En ambientes con pH neutro, el omeprazol es una base débil químicamente estable y liposoluble, carente de actividad inhibitoria. Llega a las células parietales desde la sangre y se difunde hacia los conductos secretores, sitio en que el fármaco se protoniza. Es un profármaco que necesita activarse para ser eficaz. La eficacia del omeprazol disminuirá si se administra continuamente por la vía oral, pues el pH gástrico será menos ácido y no se protonará el omeprazol. Por otro lado, el ácido gástrico degrada al omeprazol y reduce su biodisponibilidad. La activación en el organismo requiere de dosis bajas pero constantes. En el cuadro 28-1 se presentan las variables cinéticas del omeprazol en perros y caballos.

Indicaciones y dosis. El omeprazol es el medicamento de elección para el síndrome de Zollinger-Ellison. Es útil para el tratamiento de la secreción gástrica ácida que no responde a los antagonistas H_2, incluyendo la respuesta del dolor.

Perros: para el tratamiento de úlceras la dosis es de 0.5-1 mg/kg por VO (la dosis máxima total es de 20 mg). Es útil cuando el paciente ya no responde al tratamiento con bloqueadores H_2.

Gatos: para el tratamiento de úlceras: 0.7 mg/kg/día por vía oral.

Caballos: aumenta el pH gástrico y acelera la curación de las úlceras inducidas con flunixina, meglumina y fenilbutazona. Se le indica por la vía IV, IM o VO en el tratamiento de úlceras gastroduodenales y en la prevención o tratamiento de erosiones gástricas desencadenadas. Para úlceras gástricas idiopáticas la dosis es de 0.7-1.4 mg/kg/día por VO. Existe una presentación comercial que recomienda 4 mg/kg/día por VO, con efecto por 14 horas.

Efectos adversos. El omeprazol es tan selectivo de la bomba de protones que los efectos secundarios son muy limitados. Como efectos adversos se puede mencionar aclorhidria e hipertrofia de la mucosa gástrica.

Interacciones. En comparación con la cimetidina, el omeprazol también presenta interacciones medicamentosas, pero afecta menos la eliminación de ciertos medicamentos a través de la citocromo-P450. Al inhibir al citocromo P-450 hepático, disminuye la eliminación de fármacos en el hígado, como diazepam, fenitoína y warfarina, por lo que puede causar intoxicación. En los casos en que se requiere un pH ácido para la absorción óptima (p. ej., ketoconazol, ésteres de ampicilina o sales de hierro), la aplicación previa del omeprazol disminuye su absorción.

Cuadro 28-1. Variables cinéticas del omeprazol en perros y caballos

Variable farmacocinética	Perros (dosis VO)	Caballos (dosis IV)	
	0.5-1 mg/kg	0.5 mg/kg	
		1 día	5 días
F	35-60		
AUC (µg/h/ml)		1.79	1.56
$Vd_{área}$ (L/kg)	0.3-0.4	0.46	0.55
Vd_{ss} (L/kg)		10.90	12.91
α (h-1)		1.47	1.38
β (h-1)	0.5-1.5	4.75	4.94
A (µg/ml)		2.26	1.58
B (µg/ml)		4.8	5.3
$T_{½α}$ (h)		28.7	31.9
$T_{½β}$ (h)	0.75	0.88	1.01

Análogos de las prostaglandinas

Prostaglandina E_1. Las indicaciones para la prostaglandina E_1 incluyen terapia preventiva y tratamiento del daño gastrointestinal asociado a antiinflamatorios no esteroideos.

Misoprostol. Es un análogo sintético de la prostaglandina E_1. Su nombre químico es 3-[[[2-[(aminoiminometil)amino]-4-tiazolil]metil]tio]-N-(aminosulfonil) propanimidamida (fig. 28-6). Tiene peso molecular de 337.45 Da y su fórmula condensada es $C_8H_{15}N_7O_2S_3$. Se encuentra en forma de líquido viscoso.

Farmacodinámica. El misoprostol tiene dos efectos farmacológicos principales:

- Actúa directamente en las células parietales e inhibe la secreción gástrica ácida basal y la estimulada por el alimento.
- Ejerce un efecto citoprotector en la mucosa gástrica, probablemente al estimular la secreción de bicarbonato y al aumentar el riego sanguíneo en las células de la mucosa, con lo cual se incrementa la cantidad de moco; favorece la epitelialización y los mecanismos de defensa naturales.

Farmacocinética. El misoprostol no altera las concentraciones séricas de gastrina, por lo que es muy poco probable (y no se ha informado) el efecto de rebote de la hipersecreción.

Al administrarse por VO, aproximadamente 88% de la dosis se absorbe en el tubo GI, pero una gran cantidad de ésta se altera por el efecto de primer paso. El fármaco es rápidamente desesterificado y convertido a ácido de misoprostol, que es el metabolito activo. La presencia de antiácidos o alimento puede retardar la absorción de este fármaco. El misoprostol original y su metabolito se unen a proteínas plasmáticas hasta en 90%. Una vez absorbido se metaboliza rápidamente en el hígado.

Indicaciones y dosis. La secreción gástrica ácida basal nocturna y la inducida por el alimento se inhiben por acción del misoprostol. Este fármaco no es tan eficaz como los inhibidores de H_2 para disminuir el pH intraluminal y para controlar el dolor asociado con la hipersecreción hidroclorhídrica, pero su efecto es mejor para sanar las úlceras gastroduodenales.

El misoprostol también estabiliza los mastocitos que los ulcerógenos destruyen y es un inhibidor potente de la histamina.

Caballos: suprime la secreción ácida hasta por 8 h en dosis de 5 µg/kg por vía oral.

Perros: para prevención y tratamiento de úlceras la dosis es de 1-3 µg/kg/6-8 h por vía oral.

Efectos adversos. El fármaco que no se absorbió y llega al intestino puede causar mayor secreción intestinal y contracción de la musculatura lisa, por lo que puede presentarse diarrea. Este efecto secundario se resuelve después de varios días de medicación.

El fármaco está contraindicado durante la gestación por su actividad abortiva. Es de empleo delicado en pacientes sensibles a las prostaglandinas o sus análogos y en aquellos con enfermedades vasculares. En caballos puede producir diarrea, dolor abdominal, vómito y flatulencias e inducir aborto. En perras suele causar contracciones uterinas y sangrado vaginal. Cuando se sobredosifica puede causar diarrea, lesiones del tubo GI, emesis, temblores, necrosis tubular o hepática e hipotensión.

Interacciones. Los antiácidos que contienen magnesio pueden agravar la diarrea inducida por el misoprostol. Los antiácidos y el alimento pueden disminuir la tasa de absorción y su biodisponibilidad.

Citoprotectores

Antiácidos

Los antiácidos usados en medicina veterinaria y que se administran por VO generalmente son sales no absorbibles de aluminio, calcio o magnesio, ya sean solas o combinadas entre sí o con otros protectores, astringentes y adsorbentes. Entre los antiácidos más comúnmente utilizados se encuentran los carbonatos de Ca^{2+} y Na^+ (de acción rápida), el hidróxido de magnesio (con acción moderada) y el hidróxido de aluminio (de acción lenta).

Farmacodinámica. Los antiácidos neutralizan químicamente a niveles aceptables el HCl presente en la luz gástrica. Al reaccionar con el HCl producen Cl, H_2O y CO_2. Los antiácidos eficaces incrementan el pH de los líquidos gástricos hasta un valor de 3-4 sin causar alcalosis sistémica, y usualmente actúan durante un periodo de 1-2 h. La presencia de alimento, que por sí sola eleva el pH gástrico hasta 5, prolonga el efecto neutralizador de los antiácidos por más de 2 h. La neutralización ácida en el antro estomacal suprime el reflejo de retroalimentación negativa de la liberación de gastrina. La actividad

Fig. 28-6. Fórmula estructural del misoprostol.

proteolítica de la pepsina también disminuye al aumentar el pH.

Indicaciones. Entre las indicaciones más comunes de los antiácidos están hiperacidez gástrica, úlcera péptica, gastritis, reflujo, esofagitis y falla crónica renal (uremia). Se menciona que en caballos clínicamente sanos incrementan el pH gástrico, pero la duración del efecto es corto y se requiere de la administración repetida (cada 2 h aproximadamente). No se ha cuantificado con precisión el beneficio específico en el tratamiento de úlceras.

Efectos adversos. Así como los antisecretores, los antiácidos son capaces de alterar la absorción de otros medicamentos administrados por VO, debido a los cambios en el pH gástrico. Además, algunos antiácidos se unen directamente y afectan de manera negativa la absorción oral de otros fármacos.

La terapia antiácida puede alcalinizar la orina y modificar el grado de eliminación renal de ácidos débiles, como antiinflamatorios no esteroideos y fenobarbital. La liberación de CO_2 por los carbonatos puede producir distensión abdominal.

Interacciones. Pueden alterar la absorción de fármacos administrados por VO, p. ej., tetraciclinas, corticosteroides, digitálicos, indometacina, ketoconazol, nitrofurantoína, fenotiazinas, ranitidina, sólo por mencionar algunos. Favorecen la absorción de simpaticomiméticos, e incrementa la absorción y eliminación del ácido acetilsalicílico.

Hidróxido de aluminio

Su fórmula condensada es AlH_3O_3 y tiene peso molecular de 78 Da. Es insoluble en agua pero soluble en soluciones alcalinas o en HCl y H_2SO_4. Al entrar en contacto con el agua forma un gel. El hidróxido de aluminio es un buen adsorbente de sales biliares y pepsina, así como antiácido. Estimula la producción local de prostaglandinas en la mucosa intestinal.

Indicaciones y dosis. El hidróxido de aluminio disminuye la absorción de fosfatos en el intestino y se usa para el control del fósforo sérico en pacientes con enfermedad renal.

Perros: para tratamiento de úlceras: 2-10 ml/2-4 h por VO; como antiácido: 5-30 ml/día por vía oral.

Gatos: como antiácido la dosis es de 5-15 ml/día por vía oral.

Bovinos: como antiácido la dosis total es de 30 g/animal.

Caballos: para tratamiento de úlceras gastroduodenales en potros la dosis es de 15 ml/6 h/por vía oral.

Efectos adversos. La administración prolongada con el alimento puede causar hipofosfatemia.

Interacciones. Los preparados de aluminio tienden a producir estreñimiento y usualmente se encuentran combinadas con sales de magnesio para prevenir estos efectos.

Hidróxido de magnesio

El magnesio en forma de hidróxido es la sal más utilizada. Su nombre químico es H_2MgO_2 y tiene peso molecular de 58.32 Da. Es un polvo amorfo prácticamente insoluble en agua, pero soluble en ácidos. En presencia de agua capta CO_2.

Farmacocinética. Más de 20% de la dosis de magnesio puede llegar a absorberse. Sus efectos catárticos son el resultado de su solubilidad y no de su absortividad. Permanece en el intestino y retiene agua. Los productos que contienen magnesio incrementan más el pH gástrico que los antiácidos que contienen aluminio. El efecto neutralizante del hidróxido de magnesio es rápido y prolongado.

Interacciones y dosis. En bovinos se utiliza para incrementar el pH ruminal y como laxante.

Efectos adversos. Está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal, ya que puede producir hipermagnesemia. Puede retardar el vaciamiento gástrico o producir diarrea. En animales monogástricos el efecto más común es estreñimiento. Si el paciente tiene una dieta baja en fosfato y recibe antiácidos con aluminio por periodos prolongados, puede desarrollar hipofosfatemia. El Mg^{2+}, en condiciones de enfermedad renal, puede producir hipermagnesemia.

Interacciones. Las sales de Mg^{2+} tienden a ser laxantes, por lo que comúnmente se combinan con sales de aluminio o calcio.

Carbonato de calcio

Su nombre químico es sal cálcica de ácido carbónico (1:1). Tiene peso molecular de 100.09 Da y su fórmula condensada es $CaCO_3$. Se encuentra en forma de polvo o cristal, no tiene olor y es prácticamente insoluble en agua, pero soluble en ácidos. En veterinaria se utiliza como antiácido, suplemento de Ca^{2+} y agente antidiarreico.

Indicaciones y dosis. El carbonato de calcio actúa rápidamente, es un potente antiácido y es de acción prolongada.

Bovinos: como antiácido la dosis es de 60-360 g/animal.

Efectos adversos. En monogástricos el efecto más común es estreñimiento. Puede generar lentamente alcalosis metabólica y rebote gástrico ácido, hipercalcemia y calciuria, con calcificación metastásica y estreñimiento. Sin embargo, estos efectos secundarios se producen con la administración crónica. Además, pueden interferir en los procesos dependientes de Ca^{2+}, lo que conduce a producción excesiva de gastrina y HCl.

Sucralfato

Es un complejo alumínico del disacárido sulfato de sacarosa. Su nombre químico es hexadeca-μ-hidroxitetracosahidroxi[μ-8-[1,3,4,6-tetra-O-sulfo-β-D-fructofuranosil-α-D-glucopiranósido tetra-bis(sulfato de hidrógeno)(8-)]]-hexadecaaluminio. Tiene peso molecular de 2 086.75 Da y su fórmula condensada es $C_{12}H_{54}Al_{16}O_{75}S_8$. Físicamente es un polvo blanco amorfo. Es prácticamente insoluble en agua y etanol.

Farmacodinámica. El sucralfato es un producto a base de sacarosa (disacárido) e hidróxido de aluminio que protege el sitio ulcerado y se une a él por la actividad de ácidos, bilis y pepsina. El sucralfato se une al factor de crecimiento epidérmico y se acumula en la zona lesionada de la úlcera. En el ambiente ácido del estómago, la sacarosa se libera del hidróxido de aluminio, se une y se polimeriza con los aniones expuestos (dañados) de la membrana celular del epitelio gastrointestinal. La unión se lleva a cabo en el cráter de la úlcera y es más afín a las úlceras duodenales que a las gástricas. El sucralfato también se une a los ácidos biliares inactivos y a la pepsina. Además de la unión y protección de las células, la polimerización de la sacarosa previene la exudación de proteína y electrólitos en la luz gástrica. La cantidad liberada de hidróxido de aluminio puede no neutralizar eficazmente la acidez gástrica. Parece ser que el sucralfato estimula la formación de mediadores locales que protegen la mucosa estomacal tales como prostaglandinas, iones sulfhidrilo y otros captores de radicales oxígeno. El sucralfato incrementa el flujo sanguíneo de la mucosa por inducción local del óxido nítrico o producción de prostaglandinas, incluyendo la angiogénesis directa de la mucosa.

Farmacocinética. El sucralfato se absorbe pobremente por VO. Sólo 3-5% de la dosis se absorbe y se elimina sin cambios en la orina; la dosis restante se convierte en el tubo GI en sulfato de sacarosa y se elimina en las heces. El efecto máximo protector del sucralfato se lleva a cabo a un pH menor de cinco.

Indicaciones y dosis. Se recomienda prescribir sucralfato cuando existe el antecedente de ulceración por enfermedad renal y hepática, mastocitosis, enfermedad inflamatoria del intestino en esofagitis ácida, úlceras duodenales y de manera profiláctica cuando se administran antiinflamatorios no esteroideos.

PERROS: 1 g/25 kg/8 h por VO, o bien 88 mg/kilogramo.

GATOS: la dosis es de 0.25 g/8-12 h por vía oral.

CABALLOS: en potros: 1-2 g por vía oral.

Efectos adversos. Tiene pocos o nulos efectos secundarios.

Interacciones. Este fármaco se une a la cimetidina y la inhibe, por lo que ambos medicamentos se deben alternar (p. ej., el sucralfato 1-2 h antes de la cimetidina). Se une también a tetraciclina, fenitoína y digoxina.

Procinéticos

Metoclopramida. (Véase el título Procinéticos en el apartado de antieméticos de este capítulo.)

Domperidona

Su nombre químico es 5-cloro-1-[1-[3-(2,3-dihidro-2-oxo-1H-bencimidazol-1-il)propil]-4-piperidinil]-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona. Tiene peso molecular de 425.92 Da y su fórmula condensada es $C_{22}H_{24}ClN_5O_2$.

Farmacodinámica. La domperidona es un antagonista de la dopamina con propiedades procinéticas similares a las de la metoclopramida. También es antiemético. No tiene actividad colinérgica, por lo cual no es inhibido por la atropina. También puede actuar en los receptores centrales de la dopamina, por lo que es capaz de modular el control de la temperatura, la secreción de prolactina y la actividad de la ZQD. De manera periférica la domperidona coordina las contracciones antroduodenales. Sus efectos periféricos estimulan las contracciones del intestino delgado, pero no afectan la actividad colónica.

Cisaprida

La cisaprida es un agente procinético (estimulante del peristaltismo) de uso oral, relacionado sólo estructuralmente con la procainamida. Su nombre químico es cis-4-amino-5-cloro-N-[1-[3-(4-fluorofenoxi)propil]-3-metoxi-4-piperidinil]-2-metoxibenzamida (fig. 28-7). Tiene peso molecular de 465.95 Da y su fórmula condensada es $C_{23}H_{29}ClFN_3O_4$.

Farmacodinámica. La cisaprida es el procinético de efecto más intenso. Como no tiene interacción con los receptores de la dopamina, no presenta efectos extrapiramidales. Acelera el vaciamiento gástrico. Se menciona que ejerce tal efecto en virtud de que favorece la liberación de acetilcolina.

Fig. 28-7. Fórmula estructural de la cisaprida.

Farmacocinética. En el gato, la biodisponibilidad es de 30% por VO y su vida media de eliminación es de cinco horas.

Indicaciones y dosis. La cisaprida tiene amplio espectro como agente procinético. Presenta efectos dependientes de la dosis en todos los sitios (estómago, yeyuno, íleon y colon). Debido a que el esófago del perro está compuesto en 75% por músculo esquelético, en este órgano es menos eficaz que en seres humanos. Al igual que metoclopramida y domperidona, mejora la contractilidad antroduodenal.

Perros: para favorecer la motilidad, la dosis es de 0.5 mg/kg/8 h por VO y se recomienda reducirla en caso de que se produzca dolor. Para reducir la regurgitación asociada con megaesófago la dosis es de 0.5 mg/kg/1-3 veces al día VO. Se ha sugerido que la dosificación se base en rangos de peso; p. ej., 2.5 mg para perros de 2.5-5 kg, 5 mg para animales de 5.5-20 kg y 10 mg para los que pesen más de 20 kg. Como antiemético la dosis es: 0.1-0.5 mg/kg/8 h por vía oral.

Efectos adversos. La cisaprida produce un intervalo QT más prolongado, que puede causar muerte cardiaca repentina. Está indicada en disfunciones del vaciamiento gástrico y en reflujo gastroesofágico, así como en pacientes con perforaciones, obstrucciones o hemorragias GI. En ratas hembras afecta la fertilidad. En conejas y ratonas ha demostrado ser embriotóxica y fetotóxica en dosis mayores a las recomendadas. Se elimina en la leche, y se debe tener cautela cuando se usa en hembras lactantes. En pacientes con insuficiencia hepática hay que ajustar la dosis.

Interacciones. Cuando se administra por VO junto con otros fármacos se debe considerar que disminuye el tránsito GI. Los anticolinérgicos pueden disminuir el efecto de la cisaprida. La cimetidina incrementa la concentración sérica de cisaprida. Esta última potencia los efectos de los anticoagulantes y los efectos sedantes de las benzodiazepinas. Al administrarse con ketoconazol, itraconazol o miconazol por vía IV, o con troleandomicina, se eleva la concentración de cisaprida, lo que puede provocar arritmias ventriculares.

Fármacos que afectan el tubo intestinal

Fisiología, fisiopatología y motilidad

La motilidad intestinal es el resultado de la interacción de varios factores: hormonal, miogénico y neurógeno, que da como resultado un proceso fisiológico muy complejo. Existen varios movimientos coordinados en el intestino que sirven para mezclar el contenido y desplazarlo en dirección caudal. La segmentación rítmica es causa de las contracciones no progresivas de la musculatura circular. Esto ocasiona movimientos de mezclado que promueven la absorción del bolo alimenticio a partir de la luz intestinal por estrechamiento de ésta, de tal manera que se limita la circulación de los líquidos intestinales. La contracción de la musculatura lisa longitudinal y circular produce el peristaltismo y el movimiento con dirección caudal del contenido intestinal. Esta actividad peristáltica es principalmente propulsiva, pero también asegura el mezclado y una absorción exitosa. La motilidad intestinal está integrada a varios niveles, localmente en los ganglios autonómicos y en el SNC, tanto espinal como supraespinal. Hay varios tipos de receptores muscarínicos (M_1, M_2, M_3 y M_4). Los receptores M_1 y M_3 interactúan con la proteína G y movilizan el Ca^{2+} intracelular; los mediadores que actúan en los receptores M_2 y M_4 inhiben la adenilatociclasa y regulan la actividad de los canales iónicos. Los receptores M_1 están en el plexo mientérico y pueden inhibir la motilidad vía mecanismos gabaminérgicos. Los receptores M_2 se localizan presináptica y postsinápticamente y modulan la inhibición presináptica de la liberación de la Ach. Los receptores M_3 se encuentran en las células del músculo liso.

La absorción en el intestino delgado ocurre primero por una absorción pasiva de Na^+ a través de la membrana

luminal y en segundo lugar por la secreción activa de sodio a través de la membrana basolateral. El agua sigue por ósmosis al Na^+ hasta el espacio intracelular lateral. El gradiente electroquímico que se produce por el movimiento del Na^+, facilita la difusión del Cl^- hacia las células. En particular, el borde en cepillo de los enterocitos cotransporta NaCl con la absorción.

La secreción ocurre a través de las células de las criptas y es iniciada por la señal intracelular de AMPc o Ca^{2+}. Aumenta la conductancia del cloro hacia la luz y resulta la circulación del Na^+, primero a través del espacio intercelular y después a la luz. El cotransporte del NaCl se inhibe, pero no así el debido al arrastre de nutrimentos.

El aumento de agua fecal puede deberse a decremento de la absorción o a aumento de la secreción hacia la luz del intestino. En todos los estados de diarrea aumenta la pérdida de agua en las heces como resultado de la hipersecreción de agua y electrólitos en diferentes segmentos del tubo gastrointestinal. La capacidad de absorción del canal alimentario está rebasada y se fluidifican las heces. Las células que absorben el Na^+ se encuentran principalmente sobre las vellosidades, y las células que secretan el Cl^- se localizan particularmente en las criptas. Cuando se incrementan AMPc, GMP y Ca^{2+} (por acción de la calmodulina) ocurren efectos similares en las células de absorción de Na^+ y se incrementa la secreción de cloro, con un gran reflujo de agua a la luz. La toxina del cólera se conoce muy bien como inductora de hipersecreción, pero varias hormonas como péptido vasoactivo intestinal, secretina, glucagon y PGE_1 se asocian también con la acumulación de líquidos, así como las toxinas de otros agentes infecciosos (*E. coli, Staphylococcus sp.*). Se piensa que varios agentes laxantes, como los ácidos biliares y el ácido ricinoleico, también actúan con este mecanismo.

No está bien esclarecida la función exacta de la motilidad intestinal en la alteración del transporte de los electrólitos y líquidos. Y tampoco se descifra todavía el cometido de la permeabilidad de la mucosa o el daño a la mucosa en la acumulación de líquidos en la luz intestinal.

El tratamiento de la diarrea tiende a ser inespecífico. La terapia se debe dirigir a tipo y etiología de la diarrea. Ésta puede clasificarse como inflamatoria e infecciosa, osmótica (incluyendo la malabsorción) y secretora. El objetivo de la terapia antidiarreica, es reducir la incomodidad y el malestar que produce la distensión del intestino por gases y líquidos, así como reponer los electrólitos y líquidos perdidos.

En síntesis, la mayoría de las diarreas conllevan hipomotilidad con reducción de tono y segmentación intestinales. La hipersecreción fluidifica las heces y éstas pueden ser desplazadas en sentido caudal al menor movimiento peristáltico, pues el intestino se comporta como una tubería flácida sin resistencia. Es un concepto erróneo relacionar la diarrea con hipermotilidad. De hecho, citropina, bencetimida y otros anticolinérgicos no tienen como mecanismo de acción la inhibición de la motilidad, sino que disminuyen la hipersecreción. El decremento de la motilidad es un efecto colateral que agrava las diarreas. La sensación de que las vísceras se mueven más a la auscultación es el reflejo del ruido que se genera por el desplazamiento de los líquidos y gases. En la mayoría de los casos, el cólico se debe a la distensión por los gases y líquidos desplazados. De hecho, un antiespasmódico eficaz relaja el músculo liso y termina con la sensación de cólico. Los fármacos antidiarreicos más eficaces, como loperamida y difenoxilato, alivian la diarrea al aumentar el tono del tubo digestivo, aumentar la segmentación intestinal y bloquear eficientemente la hipersecreción intestinal.

Moduladores de la secreción y la motilidad intestinales

La secreción gastrointestinal se puede relacionar muy bien con la motilidad. El aumento de motilidad normalmente se acompaña de la secreción de líquidos y electrólitos. Por lo general, un organismo ingresa a la luz intestinal el equivalente a 15% de su peso en líquidos, y algunos agentes pueden modificar el porcentaje de líquidos que ingresan, en un proceso diarreico.

Colinérgicos

Los agentes parasimpatolíticos (antimuscarínicos) disminuyen la actividad motora y secretora del tubo digestivo. El tono y los movimientos de propulsión disminuyen y estos agentes normalmente reducen el tono y los espasmos musculares de las vísceras. De tal manera, a los antimuscarínicos se les conoce como antiespasmódicos. Pero su principal función se relaciona con su capacidad de reducir las secreciones intestinales.

Entre los agentes antimuscarínicos que se usan como antiespasmódicos están los alcaloides de la belladona (hioscina y atropina) y colinolíticos sintéticos (aminopentamida, bencetimida y glucopirrolato, entre otros). Se usan como antidiarreicos, y como se mencionó, su efecto colateral consiste en abatir la motilidad, el tono y la segmentación intestinales, generando un cuadro diarreico intenso. Se recomienda que se usen por tres días como máximo.

Efectos adversos

Muchos de los derivados de los alcaloides de la belladona pueden producir efectos indeseables sistémicos y en el SNC. Es preferible el uso de alcaloides del grupo sintético, ya que se evitan los efectos en el SNC. Entre los

efectos secundarios se encuentran xerostomía (sequedad de la boca), pérdida de la adecuada acomodación del cristalino con problemas visuales, retención urinaria, estreñimiento y taquicardia.

Opioides (loperamida, difenoxilato, morfina, butarfamol)

Los opioides se han utilizado desde la antigüedad para el control de la diarrea y aún permanecen como la piedra angular en la terapia antidiarreica inespecífica. Pueden estimular la motilidad gastrointestinal tanto local como centralmente (en encéfalo y médula espinal). El número y tipo de receptores opiáceos en el tubo GI varía según la especie. La estimulación de ambos parece favorecer la absorción de electrólitos.

Las encefalinas (opioides endógenos) se producen en el plexo mioentérico y en el antro de las células G. En los gatos, las encefalinas se detectan tanto en el plexo mioentérico como en la submucosa. En contraste, en los perros únicamente se localizan en el plexo de la submucosa. Las fibras nerviosas opiáceas también se han encontrado en esófago, unión pilórica y en la región cardiaca e ileocecal. Se ha demostrado su presencia en la musculatura lisa longitudinal y circular y de la mucosa, además de los plexos ya mencionados. Los receptores opioides mu y delta son los predominantes en esta ubicación en las diferentes especies.

Efecto de los opioides en la motilidad gastrointestinal

Las funciones de los opioides endógenos en el tubo Gl son:

- Modular la motilidad gastrointestinal y la liberación de gastrina.
- El peristaltismo se genera por contracciones fásicas de la musculatura circular que viajan a través de los segmentos intestinales, por lo que desplazan el contenido caudalmente.
- Los opioides exógenos modifican el peristaltismo propulsivo en muchos segmentos, y de esta manera provocan defecación del contenido intestinal que se encuentra en el recto distal, pero al aumentar el tono y la segmentación, retrasan el peristaltismo normal. Este efecto se ha comprobado con el uso de la naloxona (antagonista opiáceo) que incrementa la actividad peristáltica en sentido caudal.

El efecto de los opioides en el esfínter gastrointestinal varía, ya que depende de la dosis. Por ejemplo, ocurre contracción de la unión del colédoco duodenal en algunos perros con dosis bajas, y con dosis altas se produce relajación. Los opiáceos producen espasmo del colédoco y están contraindicados en la litiasis vesicular.

Farmacodinámica

El mecanismo de acción de los opioides (principalmente difenoxilato y loperamida) en el tubo GI implica inhibición de la liberación de Ach; los cambios en la motilidad ya mencionados y el mecanismo intracelular implican alteraciones de la conductancia de K^+ dependiente de Ca^{2+} con hiperpolarización muscular. Los opioides también reducen la entrada de Ca^{2+} durante el potencial de acción. El efecto espasmogénico de los opioides se antagoniza con atropina.

Efectos adversos

Los opiáceos se deben usar con precaución en pacientes con hipotiroidismo, insuficiencia renal, síndrome de Addison y en aquellos que están muy viejos o debilitados. Están contraindicados en pacientes que estén bajo tratamiento con inhibidores de la MAO. Se deberán manejar con precaución en pacientes con problemas como cólicos, hipertensión intracraneal o enfermedades respiratorias o hepáticas. Algunos de los efectos observados en perros son sedación, estreñimiento e hinchazón.

El uso de antidiarreicos opiáceos en gatos es tema de controversia, debido a la excitación que producen en esta especie. Los opiáceos pueden favorecer la proliferación bacteriana y los estados febriles porque limitan su excreción o expulsión con las heces. Con dosis altas se pueden producir efectos negativos en SNC y toxicosis cardiovascular y respiratoria.

Efectos de los opioides en las secreciones gastrointestinales

Estos efectos varían con la especie y el tipo de opioide. Los opioides favorecen la secreción gástrica ácida en dosis bajas a través de la histamina, pero en dosis altas la inhiben. En contraste, los opioides estimulan la absorción de agua y electrólitos en los enterocitos, tanto en el intestino delgado como en el intestino grueso de las diferentes especies. También disminuyen la secreción por las criptas intestinales, probablemente a través de la alteración del SNS. En los efectos antisecretores participa la noradrenalina, que actúa sobre el péptido vasoinhibidor, la prostaglandina E y la Ach. En contraste, favorecen la secreción de bicarbonato a través de la mucosa gástrica y duodenal.

Difenoxilato

El difenoxilato es un derivado de la meperidina. Su nombre químico es 1-(3-ciano-3,3-difenilpropil)-4-fenil-4-etil éster ácido piperidincarboxílico; 1-(3-ciano-3,3-difenilpropil)-4-etil éster ácido fenilisonipecótico (fig. 28-8). Tiene peso molecular de 452.60 Da y su fórmula condensada es $C_{30}H_{32}N_2O_2$.

Farmacodinámica. Inhibe la propulsión del contenido intestinal, abate la hipersecreción de agua y

Fig. 28-8. Fórmula estructural del difenoxilato.

Fig. 28-9. Fórmula estructural de la loperamida.

aumenta la absorción. Tiene un efecto espasmolítico moderado. El difenoxilato puede penetrar la barrera hematoencefálica, con la posibilidad de producir los efectos sistémicos de los opiáceos.

Indicaciones. Se utiliza específicamente para el control de la diarrea.

Interacciones. Se administra de preferencia solo o en combinación con antibacterianos.

Loperamida

El clorhidrato de loperamida es un derivado piperidínico sintético de alcaloides del *Papaver somniferus.* Su nombre químico es 4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-N,N-dimetil-α,α-difenil-1-piperidinbutanamida; 4-(*p*-clorofenil)-4-hidroxi-N,N-dimetil-α,α-difenil-1-piperidinbutiramida (fig. 28-9). Tiene peso de 477.05 Da y su fórmula condensada es $C_{29}H_{33}ClN_2O_2$. Se encuentra en forma de polvo; tiene pKa de 8.6 y es soluble en alcohol y menos en agua.

Farmacodinámica. Su mecanismo de acción antidiarreica se basa en un intenso efecto antihipersecretor y un efecto de hipermotilidad del tubo GI, con lo que aumentan la segmentación y el tono intestinal y se reduce el desplazamiento caudal de las heces, lo cual promueve la absorción de agua de este sitio. Es el opioide con mayor efecto antihipersecretor, aun superior al de su análogo el difenoxilato.

Farmacocinética. En perros su efecto comienza rápidamente; se desconoce si llega a la leche o atraviesa placenta. Incrementa el tiempo de tránsito intestinal.

Indicaciones y dosis. Según el tipo de colitis, la loperamida se administra con otros fármacos como tilosina, sulfasalazina, metronidazol, etc., para el control exitoso de diversas formas de diarrea bacteriana o viral. Nunca debe sobredosificarse, ya que su eficacia no aumenta con dosis mayores y sí lo hacen sus posibles efectos tóxicos.

Perros: para el tratamiento sintomático de diversas formas de diarrea por colitis la dosis es de 0.1-0.2 mg/kg/6-12 h, según la respuesta del paciente. Es útil en casos de colitis aguda y para mala digestión/malabsorción en dosis de 0.08 mg/kg/8 h. Para tratar la diarrea por estrés en perros de competencia, la dosis es de 2 mg/25 kg/día.

Equinos: no se ha definido la dosis en equinos y se desconoce su seguridad en ellos.

Lechones: es eficaz en dosis de 1.6 mg/lechón/día.

Becerros: 0.4 mg/becerro/día.

Las diferencias entre la dosis del becerro y la del cerdo se deben a la susceptibilidad del aparato digestivo del rumiante, ya que con dosis elevadas hay parálisis temporal del rumen en formación.

Efectos adversos. En general tiene pocos efectos secundarios. No atraviesa la barrera hematoencefálica. Ocasiona que aumenten el tránsito intestinal y la capacidad luminal.

Al parecer existe predisposición racial de los perros Collie y Samoyedo, pues con dosis repetidas y mayores de 0.6 mg/kg tienden a presentar signos neurológicos de ataxia, postración, convulsiones, o ambos, movimientos de carrera en círculo, ladridos constantes y ausencia de reflejos pupilares.

Tratamiento de la intoxicación. El antídoto específico es la naloxona en dosis de 0.01 o ligeramente superiores/kg por vía IV, según los efectos observados. Se recomienda hiperhidratar para promover la excreción.

Interacciones. La naloxona revierte sus efectos negativos. En caso de toxicosis por antidiarreicos opiáceos, los fármacos depresores del SNC la pueden potenciar.

Protectores y adsorbentes gastrointestinales

Es común que se usen fórmulas antidiarreicas con compuestos que no se absorben por el tubo digestivo o que teóricamente recubren parte de la mucosa GI. Además, adsorben compuestos tóxicos. Los denominados protectores de la mucosa establecen una cobertura sobre el epitelio gastrointestinal que lo protegerá de la irritación causada por la erosión de sustancias potencialmente lesivas, aunque se argumenta que es poco probable un recubrimiento extenso y eficaz, dado que la superficie del tubo GI puede ser de 40 m^2 en un perro adulto y de talla grande. Sin embargo, los adsorbentes y los protectores unen compuestos químicos e imposibilitan su absorción o acción en epitelios y se eliminan con las heces. Los más comúnmente utilizados son trisilicato de magnesio, trisilicato de aluminio-magnesio hidratado (atapulgita trihidratada), caolín (hidrato natural de trisilicato de aluminio), fosfato e hidróxido de aluminio, sales de bismuto, carbonato de Ca^{2+}, pectina (ácido poligalacturónico natural) y carbón activado.

Caolín

La combinación de caolín y pectina es demulcente y adsorbente (se describe en el apartado de antieméticos de acción periférica en este capítulo).

Farmacodinámica

Se supone que se une a las bacterias o sus productos metabólicos y toxinas y los remueve, pero este efecto es aún tema de controversia.

La consistencia de las heces puede mejorar; los estudios indican que el desequilibrio de electrólitos y líquidos no se corrige, pero sí se acorta la enfermedad.

Sales insolubles de bismuto

Las sales insolubles de bismuto se han utilizado desde hace más de 400 años; entre ellas se incluyen subcarbonato, subnitrato y subsalicilato de bismuto.

Subsalicilato de bismuto

Ya se describió en el apartado sobre antieméticos de acción periférica en este capítulo.

Farmacocinética. El subsalicilato de bismuto se transforma en el tubo gastrointestinal en bismuto y salicilato.

Indicaciones. Este producto posee propiedades antimicrobianas y antisecretoras en muchas especies. Se ha demostrado que la fracción subsalicilato presenta propiedades antisintetasa de prostaglandina, con lo cual puede favorecer al control de síndromes diarreicos. Tanto en seres humanos como en gatos, la mayoría de los salicilatos son sistémicamente disponibles. Esta consideración lleva a recomendar que se evite la toxicidad de los salicitatos en gatos medicados con este tipo de productos. También reduce el peristaltismo.

Carbón activado

El material del que se obtiene el carbón activado es el lignito. Su activación produce mayor cantidad de poros y aumenta la superficie adsorbente. Se encuentra en forma de polvo, es de color negro y es insoluble en agua y alcohol. Entre las marcas comerciales hay diferencias en la capacidad de adsorción. Se le conoce también como carbón activo o medicado.

Farmacodinámica

El carbón activado ofrece la característica principal de ser adsorbente. Forma un complejo estable con muchas sustancias, el cual se elimina del cuerpo con facilidad. Adsorbe fármacos, químicos y toxinas del tubo GI alto, así como enzimas y nutrimentos. Se informa que no es eficaz en el envenenamiento por cianuro y adsorbe poco alcohol, sulfato ferroso, álcalis cáusticos, petróleo, ácidos minerales, metanol, etanol y nitrato de sodio.

Farmacocinética

No se absorbe ni metaboliza.

Indicaciones y dosis

Debido al amplio espectro de su capacidad adsorbente y a su rápida acción, es uno de los agentes más valiosos para el tratamiento de urgencia en casos de envenenamiento. La dosis óptima y el intervalo de administración no están bien establecidos, pero se ha recomendado en una proporción de 1:10 carbón-agente tóxico. También se ha recomendado un tratamiento a intervalos de 6 h. Los polvos disueltos en agua son más eficaces que las tabletas. La eficacia de este producto disminuye en presencia de alimento.

Perros y gatos: se administra 1 g/5 ml de agua por VO; 30 min después se proporciona un catártico (sulfato de sodio). En casos de envenenamiento agudo la dosis es de 2-8 g/kg/6-8 h por vía oral.

Rumiantes: se administran 1-3 g/kg por VO (1 g/3-5 ml de agua); después se da un catártico salino.

Caballos: en potros pueden administrarse 250 g y en adultos 750 g. Se mezcla con agua tibia. Después de 20-30 min, se da un laxante para remover las partículas.

Efectos adversos

La administración rápida produce vómito; pueden ocurrir estreñimiento o diarrea y heces negras. Cuando se administra con productos que contienen sorbitol causa vómito.

Interacciones

Cuando se administre con otros fármacos se debe dejar un intervalo de dosificación de al menos 3 h. No se administra con sales de ipecacuana.

Laxantes y catárticos

Los laxantes y catárticos promueven la defecación por incremento de la frecuencia y el volumen y por modificación de la consistencia fecal. Esto es, promueven la formación de heces más suaves y aceleran el tiempo de tránsito intestinal por estimulación de los reflejos intrínsecos locales mioentéricos en la musculatura lisa visceral o por estimulación de los receptores colinérgicos del sistema nervioso parasimpático extrínseco.

Emolientes

Los laxantes emolientes (laxantes lubricantes, laxantes mecánicos y suavizadores fecales) sólo suavizan y lubrican la masa fecal, lo que facilita su expulsión, pero no siempre son eficaces, en especial en rumiantes. Dentro de este grupo están los laxantes aniónicos, como decusato de Na^+, dioctilsulfosuccinato sódico y deoxicolato.

Indicaciones

Perros: para ablandar las heces se utilizan en volúmenes de 5 ml/animal por vía rectal.

Bovinos: cuando se sospecha la presencia o formación de enterolitos: 20-50 ml/animal por vía oral.

Interacciones

Se indica que estos laxantes no se deben acompañar con aceite mineral, pues se puede favorecer la absorción del aceite y producir trombosis difusa grave a letal.

Aceite mineral

El aceite mineral (parafina líquida) se ha utilizado como laxante lubricante. Por lo general su uso es seguro. Se le conoce como petrolato o parafina líquida. Es un aceite sin sabor ni olor, transparente e insoluble en agua y alcohol. Es un derivado del petróleo crudo y consiste en una mezcla de hidrocarburos. Se menciona que el aceite mineral pesado es más recomendable que el ligero, debido a que su absorción en el tubo GI es menor.

Farmacodinámica. Actúa como lubricante y laxante; reduce la reabsorción de agua del tubo GI y favorece el tránsito gastrointestinal.

Farmacocinética. Al administrarse por VO se puede llegar a absorber hasta un 60% de la dosis.

Indicaciones y dosis. Se utiliza por VO para el tratamiento de impactaciones fecales y como laxante en casos de intoxicación. También previene y reduce la formación de tricobezoares (bolas de pelo lamido por los gatos, que se forman por aglomeración en su intestino).

Perros: 2-60 ml, dependiendo de la talla.

Gatos: 2-10 ml, dependiendo de la talla.

Bovinos: 1-4 L/animal. Para el tratamiento de envenenamiento por metaldehído, la dosis es de 8 ml/kg; después se puede administrar un catártico salino. Para el tratamiento de la intoxicación por nitratos la dosis es de 1 L/400 kilogramos.

Caballos: 2-4 L/animal adulto. En potros: 60-120 ml/animal.

Cerdos: 50-100 ml/animal, dependiendo de la talla.

Ovinos y caprinos: 100-500 ml/animal, dependiendo de la talla.

Efectos adversos. La administración crónica de aceite mineral puede afectar la absorción de las vitaminas liposolubles y de otros nutrimentos, así como de otros agentes terapéuticos administrados durante el tratamiento. Así mismo, de manera paradójica podría causar estreñimiento.

Cuando no se administra correctamente puede provocar neumoaspiración del aceite. Cuando se llega a absorber produce reacciones granulomatosas en hígado, bazo y ganglios linfáticos mesentéricos.

Interacciones. Reduce la absorción de vitaminas liposolubles.

Laxantes simples de volumen

Estos laxantes son de naturaleza hidrófila y no se digieren en el tubo digestivo; absorben agua, se hinchan y producen un emoliente en forma de gel. El aumento de volumen permite la distensión, con el resultante reflejo de contracción. Inducen actividad peristáltica. Las heces permanecen suaves e hidratadas. Son ejemplos de este grupo metilcelulosa, carboximetilcelulosa de Na^+ y semillas de plántago (*Psyllium plantago*). Fibra de trigo, ciruelas y otras frutas también pertenecen a este grupo. Además de los efectos ya mencionados, se debe considerar que la celulosa y la hemicelulosa son fermentadas por las bacterias en el intestino grueso y producen ácidos grasos volátiles

y otros productos, que ejercen un efecto osmótico y por lo tanto favorecen la acción laxante.

Psyllium plantago

Es un producto que contiene gran cantidad de hemicelulosa, la cual al absorber agua aumenta de volumen.

Farmacodinámica. Al absorber agua e hincharse aumenta la masa intestinal y se cree que induce peristaltismo, con lo que el tránsito intestinal se hace coordinado. En el tratamiento de impactación por arena en caballos, se cree que ayuda a colectar la arena y a lubricar su paso a través del tubo GI. Mejora la forma y consistencia de las heces en perros con colitis.

Farmacocinética. Cuando se administra por VO no se absorbe. El efecto laxante en caballos puede tardar en presentarse hasta 72 h y en pequeñas especies 48 h, por lo que su administración debe ser crónica, con la finalidad de tener un efecto adecuado de regulación.

Indicaciones y dosis. Está indicado en pacientes con dietas bajas en fibra. Da consistencia a la materia fecal en casos de diarrea y/o colitis. No se debe dar en casos de obstrucción o subobstrucción gastrointestinal.

PERROS: se administran 2-10 g/12-24 h en alimento húmedo.

GATOS: 1-4 g/1-2 veces al día.

CABALLOS: para el tratamiento del cólico por arena se administra ½ kg/6-8 L de agua y como profiláctico 100 g/animal/1-2 veces por semana. Los animales deben tener agua disponible.

Efectos adversos. No se debe usar cuando se requiera un vaciamiento rápido, ni en casos de impactación fecal u obstrucción intestinal. Puede incrementar las flatulencias. Cuando no se proporciona agua en abundancia puede provocar obstrucciones.

Interacciones. Cuando se debe dar *Psyllium plantago* junto con otros fármacos como antimicrobianos, digoxina, salicilatos o nitrofurantoína, para no inhibir su absorción se recomienda administrarlos con 3 h de intervalo.

Catárticos

Los catárticos o purgantes tienden a producir más líquido en la evacuación. Alteran el transporte de electrólitos en el intestino, con lo que aumenta la eliminación de agua en las heces.

Efectos adversos

Los efectos secundarios que se pueden presentar son diarrea continua y cólico abdominal, sensibilización de la mucosa intestinal, megacolon, flatulencia, pérdida de electrólitos (especialmente Na^+, K^+, Cl^- y bicarbonato), pérdida proteínica por gastroenteropatía, pérdida excesiva de Ca^{2+} y consecuente osteomalacia y exacerbación de la enfermedad inflamatoria intestinal. Varios de estos medicamentos se pueden distribuir en la leche y podrían tener efectos adversos en los individuos lactantes.

Catárticos osmóticos

Los catárticos osmóticos (purgantes salinos) son un grupo de compuestos (a menudo sales) que tampoco se absorben o sólo lo hacen parcialmente en el tubo digestivo.

Farmacodinámica. Retienen o atraen agua a la luz intestinal, principalmente por fuerzas osmóticas, y mejoran la secreción de líquido de la mucosa.

Indicaciones y dosis. Es importante advertir que el paciente debe tener libre acceso al consumo de agua cuando se administran catárticos osmóticos. Los purgantes que pertenecen a este grupo están contraindicados en pacientes deshidratados. En animales monogástricos, los efectos se aprecian 3-12 h después de la administración.

Sulfato de magnesio. Se encuentra en forma de pequeños cristales. Es incoloro, de sabor amargo, soluble en agua y menos en alcohol. También se le conoce como sales Epsom [la solución contiene hidróxido de Mg^{2+}, óxido de Mg^{2+} (leche de magnesia) y citrato de Mg^{2+}]. Estas soluciones no deben ser hipertónicas para que produzcan sus efectos.

Farmacodinámica. Las sales de magnesio se usan como purgantes salinos. Los iones Mg^{2+} inducen la liberación de colecistocinina, la cual incrementará los movimientos peristálticos. Es cofactor de una gran variedad de sistemas enzimáticos. Aproximadamente 20% del Mg^{2+} administrado por VO es sulfato de Mg^{2+}. Si después de la primera dosis no se observa el efecto laxante, no se debe repetir la dosis, por el riesgo de que se continúe su absorción y por tanto ocurra depresión de los tejidos excitables del cuerpo. Esto es más común cuando existe enfermedad renal.

Otras sales purgantes. Entre otras sales purgantes se encuentran sulfato de Na^+ (sal de Glauber), fosfato de Na^+, tartrato de K^+ sódico (sales de Rochelle).

Sulfato de sodio (sal de Glauber). Es un polvo cristalino, sin olor ni color.

Farmacodinámica. Al administrarse por VO actúa como catártico salino. Reacciona con una gran variedad de cationes para formar compuestos no absorbibles. Su absorción en el tubo GI es baja.

Indicaciones y dosis. Se utiliza como catártico en solución al 6 por ciento.

BOVINOS: la dosis es de 500-750 g/animal por vía oral.

Ovinos y caprinos: se administran 60 g/animal por vía oral.

Cerdos: 30-60 g/animal por vía oral.

Efectos adversos. Los catárticos salinos no deben usarse en animales deshidratados. El sulfato de Na^+ es de empleo delicado en pacientes que tengan restringido el consumo de Na^+, ya que su contenido de Na^+ es elevado. Puede producir diarrea, flatulencias y anormalidades electrolíticas.

Lactulosa. (Puede consultarse la descripción completa de este fármaco en el capítulo de diuréticos.) Es un disacárido sintético derivado de la lactosa que contiene una molécula de galactosa y otra de fructosa. Es un polvo muy soluble en agua. Su nombre químico es 4-O-β-D-galactopiranosil-D-fructosa. Tiene peso molecular de 342.3 daltons y su fórmula condensada es $C_{12}H_{22}O_{11}$.

Farmacodinámica. La lactulosa induce catarsis osmótica. No se digiere en el intestino, ya que no existe alguna enzima entérica específica. Pasa al intestino grueso, donde la microflora sacarolítica la fermenta y transforma en ácido acético, ácido láctico y otros ácidos orgánicos. Este efecto en su momento disminuye el pH del contenido colónico, lo que ejerce un efecto osmótico. Se atrae el agua, el bolo fecal se suaviza y se produce peristaltismo colónico. La acidificación del contenido del intestino grueso favorece la formación de partículas ionizadas, y por lo tanto no absorbibles de amonio, el cual, cuando se absorbe, se tiene que destoxificar en el hígado a través del ciclo de la urea, por lo que la hiperamonemia se reduce. La absorción de otras aminas tóxicas desde el intestino grueso también se reduce por medio de la acidificación del contenido.

Farmacocinética. No se metaboliza y se elimina sin cambios en la orina.

Indicaciones y dosis. La lactulosa se utiliza como laxante en casos de estreñimiento crónico y para el tratamiento de encefalopatía hepática.

Perros: en casos de estreñimiento la dosis es de 1 ml/4.5 kg/8 h por VO. Para el tratamiento de encefalopatía hepática la dosis es de 15-30 ml/6 h por vía oral.

Gatos: en casos de estreñimiento la dosis es de 1 ml/4.5 kg/8 h por VO. En el tratamiento de encefalopatía hepática la dosis es de 0.25-1 ml por vía oral.

Aves: se menciona que estimula el apetito y mejora la flora intestinal.

Efectos adversos. Se puede observar meteorismo posterior a la administración de lactulosa. Ésta es de empleo delicado en pacientes con alteraciones metabólicas (diabetes) debido al elevado contenido de azúcares que contiene. Exacerba los desbalances electrolíticos. En casos de sobredosis se produce diarrea y deshidratación. Tiene sabor desagradable para los gatos, que generalmente la rechazan.

Interacciones. En algunos casos su administración con neomicina produce efectos terapéuticos sinérgicos superiores. No se recomienda usar lactulosa con otros laxantes. Los antiácidos no absorbibles pueden reducir la acidificación colónica.

Lactitol. El lactitol es una alternativa de catártico osmótico menos dulce que la lactulosa y que en general se tolera mejor.

Catárticos irritantes

Su acción se basa en la hidrólisis de la lipasa pancreática en el intestino delgado y la ulterior formación de sales de K^+ y Na^+ por la liberación de los ácidos grasos. Algunos ejemplos de este grupo son jabones irritantes, aceite de ricino y aceite de linaza virgen.

Farmacodinámica. Se cree que los purgantes irritantes o de contacto estimulan las células mucosas del tubo GI e inician el reflejo local mioentérico, que mejora el tránsito intestinal. Se ha descubierto que este grupo de productos también permiten la acumulación de líquidos en la luz a través de mecanismos secretores.

Efectos adversos. Algunos purgantes son altamente irritantes y podrían causar cólicos intensos y sobrepurgación.

Aceite de ricino. Los alimentos voluminosos hidratantes se deben administrar después de la acción purgante con aceite de ricino. Éste es de uso común en animales no rumiantes, así como en becerros y potros.

Enemas

Se denomina enema a la introducción de soluciones o supositorios dentro del recto para iniciar el reflejo de la defecación. Éste es un método sencillo y útil para prevenir el estreñimiento. A este grupo pertenecen agua jabonosa (jabón aniónico suave), soluciones isotónicas e hipertónicas de cloruro de Na^+, sorbitol, glicerol y surfactantes (tales como el lauril sulfoacetato de Na^+), aceite mineral y aceite de oliva. Los preparados para enemas que contienen fosfatos no se deben utilizar de modo indiscriminado, ya que pueden precipitar hiperfosfatemia potencialmente letal, hipocalcemia e hiponatremia en gatos y en pacientes débiles.

Sobreproliferación bacteriana intestinal (SBI)

La sobreproliferación bacteriana es la multiplicación no controlada de las bacterias residentes en el intestino

delgado cuando se encuentra vacío. Se considera una entidad secundaria debida a exceso de sustrato en la luz intestinal, enfermedades que alteren la eliminación bacteriana (obstrucción parcial, motilidad anormal), degeneración morfológica de la mucosa, etc. El aumento de bacterias lleva al aumento de metabolitos tóxicos producidos por ellas como son ácidos grasos hidroxilados y sales biliares no conjugadas, que dañan las vellosidades permitiendo la actividad de enzimas sobre el propio tejido gastrointestinal. Los signos clínicos más comunes son diarrea y pérdida de peso, aunque pueden presentarse también alteraciones del apetito y dolor abdominal. Existe una gran variedad de pruebas para diagnosticar la sobreproliferación bacteriana, directas (cultivo cuantitativo del contenido duodenal) e indirectas (marcadores séricos, p. ej., folato, cobalamina y ácidos biliares no conjugados). Sin embargo, ninguna de ellas puede realmente identificar casos de sobreproliferación bacteriana. Durante su tratamiento pueden administrarse antibacterianos, pero su elección es tema de controversia. Algunos animales responden bien a la tilosina o al metronidazol, en cambio con la oxitetraciclina no se ha observado disminución de las poblaciones bacterianas. La terapia adjunta incluye el cambio de dieta, la cual debe ser muy digerible y baja en grasas. Algunas dietas pueden contener probióticos (p. ej., oligosacáridos). Aunque pueden modular la microflora colónica en pequeñas especies, el efecto en la población bacteriana del intestino delgado de casos clínicos es cuestionable. El pronóstico es reservado. Muchos casos mejoran espontáneamente.

Enfermedad inflamatoria intestinal (EII)

Éste es un término que describe un grupo de trastornos caracterizados por signos GI recurrentes con datos histológicos de inflamación intestinal. Aunque un gran número de casos se asocian a inflamación crónica intestinal, la causa de EII es por definición desconocida. Las variaciones en el aspecto histológico de la inflamación sugieren que la EII idiopática no es una sola entidad y la nomenclatura refleja el tipo celular presente y predominante. La enteritis linfocítica plasmocítica es la más común, la eosinofílica (gastroenteritis) es la menos común, y la enteritis granulomatosa es rara.

Sistema inmunitario intestinal y etiopatogenia de la EII

El tejido linfoide asociado al intestino es el órgano linfoide más grande y complejo del organismo y debe ser capaz de montar una inmunorrespuesta protectora contra agentes patógenos, manteniendo la tolerancia a antígenos ambientales no patógenos como bacterias comensales y alimento. Las células $CD4^+$ son importantes para mantener la homeostasis en la mucosa intestinal ayudando a otras células inmunitarias y así determinando el tipo de inmunorrespuesta que va a predominar. Su efectos son principalmente ejercidos por citocinas, y el balance homeostático de las citocinas regula la respuesta inmunitaria en la mucosa. Las citocinas que predominan en una mucosa intestinal sana son IL-4, IL-5, IL-10 y TGF-β (factor de crecimiento tumoral, *tumoral growth factor*). La IL-10 y el TGF-β son importantes en el mantenimiento de la tolerancia al igual que facilitan la producción de IgA por las células plasmáticas de la mucosa; esta inmunoglobulina recubre la mucosa y previene la penetración de antígenos. Así, en el animal sano las inmunorrespuestas predominantes son de tolerancia (ante antígenos no patógenos) y exclusión inmunitaria. Hay pruebas de que los individuos normales mantienen la tolerancia a su propia flora bacteriana, y cuando la pierden es posible que se desarrolle la inflamación crónica intestinal. Existe un delicado balance a nivel de la mucosa intestinal en el que una barrera separa las células del tejido linfoide asociado al intestino de la flora bacteriana endógena, lo cual representa un enorme desafío antigénico. Las anormalidades en esta barrera, la flora bacteriana y el tejido linfoide asociado al intestino pueden ocasionar inflamación crónica de la mucosa. La discontinuidad de la mucosa permite el incremento del paso de antígenos a través de ésta, lo que ocasiona inflamación; por otra parte una respuesta inmunitaria alterada, en especial en lo que se refiere a células T $CD4^+$, puede dar lugar al desarrollo de inflamación incontrolada. Un último factor que es crítico en el desarrollo de la inflamación intestinal es la presencia de antígenos en la luz, como los componentes de la dieta y, aún más importante, la flora bacteriana endógena.

Tratamiento

Por lo general es una combinación de modificación de la dieta y tratamiento antibacteriano e inmunosupresor.

Manejo de la enfermedad inflamatoria intestinal en gatos

La EII es una enteropatía crónica común en gatos, y el vómito es su signo más característico. Aunque hay una gran variedad de patrones histológicos, el más frecuente es la enteritis linfocítica plasmacítica, que guarda gran similitud con la que se presenta en perros. Sin embargo, en el gato existe cierta idiosincrasia que debe ser entendida porque puede confundirse con enfermedades hepáticas y pancreáticas. Su tratamiento incluye la combinación de varias terapias con modificación de la dieta y uso de antibacterianos e inmunosupresores.

Modificación de la dieta

Una absorción eficiente minimiza los sustratos para las bacterias. Hay puntos que deben tomarse en cuenta para elegir una dieta: sitio del tubo GI implicado, posibilidad de hipersensibilidad y necesidad de proveer una dieta muy digerible en caso de malabsorción. En gatos rara vez se encuentra afectado el intestino grueso. En estos animales se recomiendan dietas bajas en carbohidratos, por su incapacidad de metabolizar adecuadamente estos nutrimentos. Se sabe que la dieta para gatos debe tener muy buen sabor y debe proporcionarse en pequeñas cantidades. Aunque no se ha demostrado, se cree que la suplementación con ácidos grasos omega-3 mejora la condición en gatos con inflamación intestinal. Las proteínas deben ser de calidad, y una alternativa son las proteínas hidrolizadas de pollo y soya. En perros la restricción es de grasas, debido a que su asimilación de ácidos grasos es poco eficaz.

Antimicrobianos

La enfermedad inflamatoria intestinal puede confundirse con los signos producidos por *Giardia intestinalis*; este protozoario se elimina con mebendazol (20 mg/kg cada 12 h por VO) o feubendazol (50 mg/kg/día/3-5 días). Para disminuir las infecciones en la enfermedad inflamatoria intestinal se usa metronidazol (10 mg/kg/12 h por VO), que tiene efecto inmunosupresor; la enfermedad inflamatoria intestinal se controla adecuadamente con modificación de la dieta y metronidazol.

Tratamiento antiinflamatorio o inmunosupresor

Los glucocorticoides (prednisona o prednisolona, 1-2 mg/kg cada 12 h) son la primera opción; la dosis se reduce paulatinamente.

La budesonida es un esteroide con capa entérica que se destruye en el hígado por el efecto de primer paso. Se ha demostrado su eficacia en perros pero no en gatos, y es una alternativa cuando los glucocorticoides generan más problemas. Otros fármacos antiinflamatorios alternativos son la azatioprina (perros) y el clorambucilo; este último tiene el defecto de que produce supresión de la médula ósea.

Otros

Misoprostol. Es una prostaglandina sintética que previene o cura úlceras asociadas con la administración de AINE; incrementa la citoprotección de la mucosa. Es útil en el tratamiento de perros con artritis que requieren terapia prolongada con AINE. Se sugiere la dosis de 3 µg/kg tid. Su efecto colateral más común es diarrea, y también puede causar aborto.

Inhibidores de la bomba de protones. Omeprazol. Inhibe la acción de bomba de protones en la porción apical de la célula parietal que intercambia H^+ por K^+ luminal; de este modo previene la secreción de ácido. Como es una base débil se acumula en el compartimiento ácido de las células parietales, por lo cual es suficiente una sola administración. Inhibe las enzimas hepáticas P-450. La dosis recomendada es de 0.7 mg/kg. El uso prolongado puede inducir hiperplasia de la mucosa y formación de tumores. El omeprazol esta indicado en pacientes que no responden a la terapia con bloqueadores H_2 o sucralfato, o en condiciones de hipersecreción gástrica ácida como en la enfermedad de las células cebadas.

Probióticos. Son microorganismos o partes de ellos que resultan benéficos para el intestino. Los probióticos antagonizan directamente las bacterias patógenas y modulan la inmunorrespuesta intestinal. Son sustratos para bacterias selectas que pueden alterar la microflora intestinal. La mayoría son carbohidratos no digeribles, como la inulina y los fructooligosacáridos.

Gastritis y *Helicobacter sp.*

Helicobacter pylori es una de las causas más comunes de gastritis crónica en el ser humano y se asocia con el desarrollo de linfoma y adenocarcinoma gástrico. Este microorganismo, que afecta tanto al ser humano como a animales, fue descrito en 1896 y redescubierto en 1983. Es una bacteria gramnegativa en forma de espiral curva con flagelos que habita la mucosa gástrica; ataca las células epiteliales y puede alojarse en las uniones intercelulares. Produce una gran cantidad de amoniaco, que neutraliza el medio ácido. El sistema inmunitario no es capaz de eliminar este agente, que tiene una larga vida si no se le ataca; el huésped puede ser asintomático. El diagnóstico puede hacerse con citología, serología, cultivo de biopsias, histologías de biopsias teñidas con H y E o plata, pruebas con C-14, o la prueba de CLO (biopsia colocada en gel con urea e indicador de pH).

El tratamiento estándar consiste en la administración de omeprazol, ampicilina-amoxicilina (15 mg/kg), metronidazol (10 mg/kg) y Peptobismol durante dos semanas. En el caso del Peptobismol la dosificación es: ¼ de tableta para perros <5 kg, ½ tableta para los de 10-24.9 kg, 1-2 tabletas para perros >25 kg. Puede proporcionarse también famotidina (0.5 mg/kg) en lugar de omeprazol.

En perros y gatos se han identificado *H. felis*, *H. pylori*, *H. heilmanii* (formalmente llamado *Gastropirillum hominis*), *H. salomonis*, y *H. bizzozeronii*. La ulceración péptica es poco frecuente en perros y gatos. Hasta el momento existen preguntas aún sin responder: ¿Cuál es la participación de *Helicobacter pylori* en la gastritis crónica? ¿Cuál es el tratamiento óptimo? ¿Es una bacteria zoonótica? ¿Está implicada en el desarrollo de cáncer gástrico o enfermedad inflamatoria intestinal?

Hasta la fecha se han logrado controlar los efectos de esta bacteria, pero aún no son del todo satisfactorios.

Parte VIII

Fármacos que actúan sobre el sistema nervioso central

29

Introducción a los anestésicos

Este capítulo comprende:

- **Introducción**
- **Glosario básico de términos de anestesiología veterinaria**
- **Evaluación del paciente para la selección del anestésico**
- **Características del anestésico ideal**
- **Componentes, etapas y signos de la anestesia general**
  - Etapa I: analgesia o movimiento voluntario
  - Etapa II: delirio o movimiento involuntario
  - Etapa III: anestesia quirúrgica
- **Anestesia balanceada**

Introducción

Por razones de ética y eficacia técnica, el veterinario debe utilizar con razonable maestría las diversas formas de tranquilizar y anestesiar. Este conocimiento le dará mayor seguridad en el trabajo desde todos los puntos de vista, por ejemplo al minimizar los riesgos anestésicos para el paciente y los de inducción para el paciente y el veterinario. En la figura 29-1 se resume de manera esquemática la selección del anestésico adecuado.

Debido a que en este capítulo se usa ya el vocabulario especializado de la anestesiología veterinaria, resulta indispensable el conocimiento de ciertos conceptos para evitar las confusiones semánticas que surgen del empleo poco cuidadoso de los términos. Véase en el cuadro 29-1 la clasificación general de la anestesia.

Glosario básico de términos de anestesiología veterinaria

Analgésico. Sustancia capaz de abatir la percepción del dolor.

Anestesia. Término que describe genéricamente el estudio de las técnicas para insensibilizar a un animal superior.

Anestesia basal. Lo mismo que la anestesia general, pero no apta para la cirugía.

Anestesia o analgesia locales. Pérdida de la sensibilidad en un área determinada por inhibición de la transmisión de los estímulos dolorosos.

Anestesia o analgesia regionales. Insensibilidad de un área extensa aunque delimitada del cuerpo.

Anestesia disociativa. Estado de indiferencia e incapacidad para integrar, clasificar y reaccionar a los estímulos del medio. En este caso, el individuo se ha descrito como disociado del medio. Un ejemplo de este tipo de anestesia se consigue con la ketamina. Existen otros términos menos usados, como narcosis, notria, etc., que por carecer de una definición homogénea en el medio veterinario deben omitirse en lo posible.

Anestesia general. Estado de inconsciencia e insensibilidad, reversible, obtenido con fármacos que actúan en el SNC, pero sin alterar sus funciones vitales.

Anestesia quirúrgica. Básicamente, lo mismo que la anestesia general, pero con la especificación de que ésta es útil para la cirugía.

Anestésico. Sustancia capaz de lograr de manera controlada y reversible la supresión de la conciencia, y de la capacidad motora y sensorial de un individuo.

Ataxia o tranquilización. Estado de sedación, pero sin inducción de somnolencia. Es un estado de comportamiento en el que el paciente se encuentra relajado, es indiferente a lo que sucede a su alrededor y no siente los dolores de poca intensidad.

Hipnosis. Estado de sueño profundo con pérdida parcial de la conciencia, no apto para la cirugía, pues es posible adquirir conciencia después de varios estímulos.

Narcosis. Estado de sueño profundo inducido por fármacos, el cual se acompaña de analgesia. El paciente narcotizado rara vez está dormido, pero se encuentra sedado y es indiferente al dolor (medicina veterinaria).

Neuroleptoanalgesia. Estado de tranquilidad profunda aunado a analgesia, apto para la cirugía. Por lo general, en este estado el paciente no pierde del todo la conciencia, pero no reacciona a los estímulos del medio. Esta modalidad de anestesia se logra combinando un tranquilizante con un analgésico potente, del tipo de los derivados de la morfina, como fentanilo-droperidol, que son un analgésico narcótico y un tranquilizante del tipo de las butirofenonas, respectivamente.

Sedación. Estado de calma y abatimiento de la aprensión, acompañado de somnolencia.

Evaluación del paciente para la selección del anestésico

Para lograr la anestesia se pueden hacer diversas combinaciones de fármacos con otros o con gases anestésicos.



Fig. 29-1. Selección del anestésico apropiado.

Cuadro 29-1. Clasificación general de la anestesia veterinaria según la zona anatómica implicada

Estado	Tipo	
Anestesia	Local	Por infiltración Por aplicación superficial Por bloqueo de una rama nerviosa en forma lineal
	Regional	Paravertebral Epidural Intratecal
	General	Por agentes inhalados Por agentes fijos Neuroleptoanalgesia Anestesia disociativa

En especial, se usan sedantes o tranquilizantes junto con anestésicos locales o generales. La selección de un método anestésico determinado depende de la evaluación integral del paciente, para lo que es preciso considerar el estado de salud del animal, su tamaño, especie, edad, sexo, estado nutricional, grado de hidratación, estrés y presencia de enfermedades.

Antes de proceder a analizar detalladamente los distintos puntos que permiten evaluar la condición del paciente, es necesario tener en cuenta que en anestesiología, el veterinario debe considerar cada caso como algo único, y evaluar cuidadosamente cada signo, ya que existen marcadas diferencias en la sensibilidad anestésica entre los sujetos de la misma especie, raza, edad o incluso de la misma camada. Esto convierte el proceso de administración de la anestesia en un método racional y técnico que requiere atención extremadamente individualizada.

El *estado físico* puede desglosarse en las siguientes categorías amplias:

1. Animales sanos
2. Pacientes con problemas leves como obesidad o ligera deshidratación
3. Animales con problemas graves como deshidratación extensiva de más de 5%, con problemas circulatorios o lesiones craneales graves, etcétera
4. Animales con problemas moderadamente intensos como presencia de nefritis, insuficiencias valvulares, disfunciones hepáticas
5. Pacientes moribundos que presentan hipotensión intensa por choque hipovolémico, paros respiratorios intermitentes, etcétera

La *presencia de enfermedades* influirá en la clasificación del estado físico del paciente y puede interferir en utilización, metabolismo y eliminación de algunos anestésicos; en casos extremos puede inducir reacciones letales, como cuando se administra fentanilo a animales con lesiones intracraneales que incrementan la presión interna, lo cual produce paro respiratorio.

La *talla* o *tamaño* y la *especie* revisten gran importancia. En animales obesos debe considerarse que su capacidad metabólica es equivalente a la de un animal esbelto, por lo que debe ajustarse la dosis. Además existen diferencias de especie, por lo cual está contraindicado el uso del anestésico esteroideo altesín en perros, o la combinación fentanilo-droperidol en gatos. En ocasiones, incluso la raza puede influir en la elección del anestésico; por ejemplo, los galgos tardan mucho en recuperarse después de la anestesia con tiobarbitúricos, además de que muestran excitación intensa durante la inducción.

La *edad* constituye un indicador vital. Se sabe que hay mayor porcentaje de viabilidad en perros jóvenes que en cachorros menores de tres meses o en perros ya viejos, debido a que la tasa metabólica basal es baja en el recién nacido y se va incrementando hasta alcanzar su punto más alto en la pubertad, después de la cual comienza a declinar gradualmente hasta la vejez.

En cuanto al *sexo* del paciente, hay diferencias poco considerables en la capacidad de metabolismo de ambos sexos; sin embargo, se dice que el metabolismo basal del macho es 7% mayor que el de las hembras. Es muy importante tomar en cuenta las diferencias debidas a la gestación y a la sensibilidad a los productos anestésicos durante la cesárea. Por ejemplo, el pentobarbital puede originar paro respiratorio en toda la camada, aunque con otros anestésicos la propia camada participa en la biotransformación de algunos fármacos.

Es importante considerar *estado nutricional* y *grado de hidratación*. Es evidente que las perspectivas de viabilidad en un individuo desnutrido y sujeto a imponderables quirúrgicos son menores que las de un individuo bien nutrido e hidratado. Además, un animal poco activo y desnutrido tendrá capacidad metabólica bastante deprimida, en comparación con un animal activo y bien ali-

mentado. Se ha dicho que la carne ingerida antes de la anestesia puede incrementar el ritmo metabólico hasta 90%, al igual que las grasas y los carbohidratos, aunque estos últimos logran ese efecto en menor medida.

El *estrés ambiental* y el *manejo* pueden tener más importancia de lo que aparentan. Por ejemplo, la tensión nerviosa intensa puede inducir hipotensión en animales tranquilizados con medicamentos derivados de la fenotiazina, como el clorhidrato de propiomazina (Tranver, Combelen); el calor excesivo puede fomentar la absorción de procaína administrada subcutáneamente y causar convulsiones, excitación, o ambas reacciones.

Además de los siete factores generales recién mencionados, dos aspectos más deben ocupar la atención del veterinario que se dispone a administrar anestesia a un animal. Es preciso considerar la *condición fisiológica* del corazón, los pulmones, el hígado y los riñones, como punto fundamental para decidir el tipo de anestesia, y resulta indispensable considerar el *fármaco* que se está administrando al animal. Esta información resulta indispensable, pues sustancias como antihistamínicos, analgésicos no narcóticos, etanol, barbitúricos (en especial el fenobarbital), fenilbutazona, clordano, DDT y varios insecticidas más incrementan la capacidad de biotransformación de las sustancias por el hígado, en virtud de su capacidad activadora de la función del sistema microsómico hepático, que es motor clave de la transformación de las sustancias. Esto reduce la capacidad anestésica de algunos agentes fijos.

Por otro lado, existen medicamentos que inhiben el sistema microsómico, como el cloranfenicol, que puede originar una anestesia más prolongada o más profunda de lo planeado. El mismo efecto ocurre con la presencia de algunos insecticidas organofosforados. Los pacientes previamente tratados con medicamentos pueden estar en peligro si de manera descuidada se les administra otro fármaco; por ejemplo, se ha informado de la nefrotoxicidad del metoxifluorano con las tetraciclinas o de lo poco deseable de la mezcla de xilazina con anestésicos halogenados, de las consecuencias fatales de la administración de narcóticos a animales tratados con propranolol, etcétera.

Características del anestésico ideal

Antes de proceder al estudio de los agentes anestésicos individualmente, conviene conocer las características más deseables de un anestésico, las cuales se mencionan a continuación:

1. Que no necesite biotransformarse o no siga un metabolismo extenso
2. Que no sea tóxico, irritante, etcétera
3. Que no deprima funciones vitales, como respiración, actividad cardiaca, etcétera
4. Que induzca rápidamente y sin forcejeos la anestesia, para propiciar una rápida y segura recuperación
5. Que tenga un antídoto específico, como la naloxona, que es antídoto del fentanilo
6. Que sea económico, estable, fácil de usar, no flamable o explosivo
7. Que sea útil para la mayoría de las especies
8. Que propicie buena relajación, permita contener adecuadamente al paciente, inhiba sus reflejos durante la anestesia y produzca una adecuada pérdida de sensibilidad
9. Que reduzca el sangrado capilar o no lo fomente

Componentes, etapas y signos de la anestesia general

Desde los inicios de la anestesiología científica, a mediados del siglo XIX, John Snow describió ciertos signos de la anestesia lograda con cloroformo y éter en seres humanos, aunque mucho antes Valerius Cordus había descrito los efectos del éter en la gallina. En la actualidad, se ha uniformado la descripción de los signos de la anestesia y se ha dividido en cuatro etapas principales. Dicha división es meramente conceptual; en la práctica no se distingue de manera precisa dónde empieza una etapa y dónde termina la anterior. Postulada por Guedel, en 1920, y aún vigente, esta división ha sufrido algunas modificaciones e intentos por introducir nuevas clasificaciones, como el de Artusio en 1954, que dividió las etapas de la anestesia en nueve periodos.

El objetivo de conocer las etapas de la anestesia es poder evaluar el estado del paciente de manera racional e individual. Estas etapas son más evidentes cuando se induce anestesia con agentes volátiles; sin embargo, también se pueden observar cuando se usan barbitúricos o agentes esteroideos. La aplicación IV rápida de los barbitúricos permite omitir las etapas I y II. Por otra parte, las etapas que se detallan a continuación no sirven para describir la semiología de la neuroleptoanalgesia ni de la anestesia disociativa. Es posible que el lector encuentre algunas diferencias poco significativas en la manera de dividir estas etapas; no obstante, la progresión es la misma. Asimismo, la inhibición de algunos reflejos varía con el agente anestésico. Por ejemplo, el reflejo palpebral en el perro desaparece más tarde cuando el anestésico es el metoxifluorano. Las etapas que se observan durante la inducción de la anestesia son:

Etapa I: analgesia o movimiento voluntario

Se caracteriza por la inducción de un estado de analgesia ligero, no apto para la cirugía. Si el anestésico es un gas, habrá forcejeo, chillidos, excitación y paro voluntario de la respiración, seguidos de inspiraciones profundas.

La tensión induce liberación de catecolaminas, por lo que habrá aumento de la frecuencia cardiaca, midriasis y expulsión de heces y orina. No todos los anestésicos en dosis muy bajas producen analgesia. Por ejemplo, los barbitúricos (en particular el pentobarbital) pueden aumentar la captación del dolor por inhibición inicial de los mecanismos neuronales inhibitorios de la formación reticular. Esto provoca el dominio de las vías activadoras de la formación reticular, con lo que aumenta la percepción del dolor. El efecto desaparece conforme se administra más barbitúrico.

Etapa II: delirio o movimiento involuntario

Se inicia al perderse la conciencia por acción del anestésico sobre la porción cortical. El animal aún reacciona a estímulos fuertes del medio y manifiesta taquipnea e hiperventilación. Aún más, por momentos se detiene voluntariamente la respiración. Las pupilas están dilatadas y existe aumento de la frecuencia cardiaca. Hay chillidos, salivación y movimientos de deglución. En esta etapa, puede presentarse el vómito en perros y gatos, particularmente si los animales han comido o si hubo premedicación con xilacina.

Etapa III: anestesia quirúrgica

Se caracteriza por inconsciencia con pérdida progresiva de los reflejos. Se acentúa la relajación muscular por la acción sobre los centros espinales, y la respiración se torna más lenta y regular, aunque aún es controlada por la acción de los músculos intercostales y el diafragma (la respiración es costodiafragmática). Por lo general se clasifica esta etapa en cuatro planos, aunque para fines prácticos es más fácil dividirla en dos planos: 1) de la anestesia quirúrgica leve y 2) de la anestesia quirúrgica profunda.

Los cuatro planos de la teoría clásica no siempre se observan con todos los anestésicos; son especialmente evidentes con el éter, quizá debido al considerable lapso que se requiere para inducir a un individuo o para cambiarlo de plano.

Anestesia balanceada

En la anestesiología, se ha hecho costumbre clasificar la anestesia en cuatro componentes básicos. Debido al uso cada vez más frecuente de la premedicación anestésica y en virtud de la gran cantidad de fármacos disponibles, como los agentes narcóticos, tranquilizantes y otros, se ha llegado al desarrollo de un estado conocido como *anestesia balanceada*, aplicable en medicina veterinaria y humana.

Los cuatro componentes que integran la anestesia balanceada son sensorial, motor, reflejo y mental.

El bloqueo de estos componentes se puede efectuar mediante el uso de fármacos. Dos componentes merecen comentario especial: el componente reflejo y el componente mental. En medicina veterinaria, se hace indispensable durante la medicación preanestésica tomar en cuenta el bloqueo de la actividad refleja de muchas funciones autónomas, como la disminución o prevención de vómito, salivación, secreción de mucosidades por las vías respiratorias y, en general de la actividad vagal y el laringospasmo, especialmente en el gato.

El bloqueo del componente mental mediante el uso de fármacos puede ocasionar ataxia, sueño ligero y, dependiendo del fármaco empleado, delirio y sueño profundo. La utilidad más evidente de dicho bloqueo es facilitar el manejo y la sujeción del paciente. Sin embargo, algunos fármacos, sobre todo los del grupo derivado de la fenotiazina, pueden inducir cambios aun sin inducir sueño.

30

Mecanismo de acción de los anestésicos

Este capítulo comprende:

- **Conceptos generales**
- **Teorías principales sobre el mecanismo de acción de los anestésicos**
  - Teoría del coloide
  - Teoría de las correlaciones
  - Teoría de los hidratos, cristales hidratados o clatratos
  - Teoría del volumen crítico
  - Efecto anestésico en relación con las concentraciones de calcio
- **Relación de teorías, interacciones moleculares y sitios de acción**
- **Efectos bioquímicos sobre la célula**
- **Neurofisiología de la anestesia**

Conceptos generales

Muchos fármacos actúan en el organismo a través de un sistema de receptores orgánicos, los cuales se han logrado identificar muy bien; cuando se conoce el sitio de acción del fármaco y el efecto que producirá se dice tiene un mecanismo de acción específico. Se sabe que el mecanismo de acción de los antibióticos, los antimetabólicos y las hormonas, por ejemplo, es específico. En el caso de los anestésicos, la tarea de identificar su modo de acción resulta más difícil, ya que no ejercen su efecto por interacción como un receptor específico; por tanto, su mecanismo de acción es *inespecífico.*

Se han elaborado muchas explicaciones, aunque ninguna ha sido plenamente demostrada. De manera paradójica, aunque hace más de un siglo que se utilizan los anestésicos en la práctica con seres humanos y especies de todo tipo, aún no se esclarece su mecanismo de acción. Comprender este mecanismo resulta de interés académico, pues permitirá el perfeccionamiento de técnicas acordes a las necesidades clínicas.

La mayoría de los anestésicos comparten las siguientes características:

1. No tienen una estructura química específica. Por tanto, es posible encontrar entre ellos desde compuestos cíclicos hasta esteroides.
2. A diferencia de los fármacos de acción específica (sobre receptores), los anestésicos no presentan diferencias entre sus isómeros ópticos, en especial en el caso de los anestésicos volátiles. Sin embargo, la excepción de esta característica se encuentra en la actividad alterada de los isómeros de la ketamina.
3. Los anestésicos no muestran especificidad de acción respecto a un tejido blanco, sino que afectan todas las células.
4. Los anestésicos no obedecen las leyes de agonista-antagonista. A pesar de ello, sería más adecuado considerar a los anestésicos agentes de mecanismo de acción no moderada por receptores, pero parcialmente selectivos, ya que pueden actuar con más eficacia sobre las células del sistema nervioso central que sobre las del sistema nervioso autónomo.

Teorías principales sobre el mecanismo de acción de los anestésicos

Aún no se ha formulado una sola teoría general y completa que satisfaga por igual todas las reacciones y los fenómenos anestésicos. Sin embargo, las siguientes teorías (salvo la primera, de interés histórico), aportan elementos válidos, demostrables hasta cierto grado —por lo general muy amplio— y permiten partir de hechos sólidos de carácter científico. Es muy probable que la resolución final del problema que plantea el mecanismo de acción de las sustancias anestésicas se fundamente parcial o completamente en algunos de los elementos que se enumeran a continuación.

Teoría del coloide

La teoría del coloide reviste importancia histórica porque se recurrió a ella durante la segunda mitad del siglo XIX para explicar los fenómenos anestésicos, y basándose en ella fue posible lograr avances sustanciales en esta materia. La teoría se construyó alrededor de los trabajos del escocés Thomas Graham, quien acuñó el término "coloide" en 1861. Se basa en observaciones que se hicieron sobre los cambios citoplásmicos de algunos protozoarios (p. ej., *Amoeba*) durante su incubación en medios que contenían anestésico. Se advirtió una agregación reversible del coloide y se concluyó que probablemente eso causa la pérdida de la excitabilidad neuronal. Sin embargo, los mecanismos de esa agregación no se conocen, y resulta simplista extrapolar a células animales los datos obtenidos en observaciones hechas en protozoarios, lo cual determina la invalidez de esta teoría.

Teoría de las correlaciones

En esta teoría se agrupan los esfuerzos de Meyer (1899-1901), Overton (1901) y otros anestesiólogos. Consiste en tratar de explicar más que la forma de acción, la relación del mecanismo de acción con las propiedades fisicoquímicas de los compuestos. Se intentó generalizar la premisa de que el anestésico sería más potente cuanto más liposoluble fuese. Esto es parcialmente cierto, pues sí existe dicha correlación, pero no todas las sustancias liposolubles son anestésicos. Esta teoría tiene dos méritos principales: intentar el ordenamiento metódico de los anestésicos, y reconocer que es posible que la afinidad de los anestésicos por los lípidos de la membrana celular, así como por los dipolos proteínicos, constituye la base de la manera en que el anestésico se fija a la célula para ejercer su efecto de supresión del dolor. Por ende, resulta entendible la participación de la estructura membranal con fosfolípidos y las proteínas como parte fundamental del proceso anestésico. Además se intentó establecer otra correlación, la dependencia directa y proporcional entre la potencia anestésica y la presión de vapor.

Teoría de los hidratos, cristales hidratados o clatratos

Mediante trabajos independientes entre sí, Pauling y Miller advirtieron en 1961 que podría existir algún

tipo de relación entre los anestésicos y áreas cerebrales específicas. Quizá convenga revisar más a fondo la conformación diferencial de las membranas de sitios más o menos sensibles al efecto anestésico. Más aún, por el momento es imposible identificar con claridad el sitio en que los anestésicos ejercen mayor efecto dentro de una neurona; al parecer es más sensible el botón sináptico que la membrana. Por esto, aunque la despolarización del axón y la liberación del neurotransmisor sean acontecimientos dependientes, parece que la mayoría de los anestésicos producen un efecto más fuerte sobre la liberación de neurotransmisores que sobre la propia despolarización. Por otro lado, se ha propuesto que los anestésicos podrían ser parcialmente selectivos respecto a los sistemas neuronales de activación, dejando libres o incluso estimulando los sistemas de inhibición, como es el caso de los barbitúricos. Nuevamente, las posiciones dogmáticas acerca del mecanismo de acción de anestésicos podrían desplazarse para dar lugar a un efecto generalizado bajo las siguientes aseveraciones:

1. Los anestésicos interactúan con los axones y disminuyen sus despolarizaciones (en número).
2. Interactúan con las terminales presinápticas al reducir la cantidad de neurotransmisor liberado.
3. Disminuyen la capacidad de respuesta de sitios receptores postsinápticos.
4. El umbral de estimulación de la membrana postsináptica aumenta, con lo cual se hace más difícil el potencial de acción.
5. Aumentan la potencia de los circuitos neuronales inhibitorios.

Teoría del volumen crítico

Es posible que ésta sea una de las teorías más lógicas. Se basa en la supuesta capacidad de los anestésicos de aumentar el volumen de la membrana celular. Esto lo logran tal vez formando clatratos y desnaturalizando parcial y reversiblemente las proteínas de la membrana. El aumento de volumen evita el intercambio iónico y origina pérdida de la excitabilidad y conductibilidad de las neuronas. Este postulado es apoyado por varias evidencias experimentales, entre las que destacan la medición del volumen de membranas sedimentadas con y sin anestesia, y la inversión del efecto anestésico al aumentar la presión atmosférica. De este modo, si se anestesia a un ratón con 1.5 atm (atmósferas) de óxido nitroso, la anestesia se perderá al elevar la presión a 50 atm con helio, a pesar de que las presiones parciales de óxido nitroso y oxígeno permanezcan constantes. Resulta necesario recalcar que es el volumen de la membrana y no el de la célula el que se altera. Este aumento del volumen es influido, además, por la temperatura del organismo, ya que a menor temperatura se requiere menor concentración o presión parcial de anestésico y aumenta más rápidamente el volumen de la membrana. En la figura 30-1 se presenta una relación entre la concentración alveolar mínima (CAM) y la temperatura de cinco anestésicos volátiles.

El planteamiento anterior coincide con el hecho de que a menor temperatura, mayor será el coeficiente de partición lípido/gas de los anestésicos. Esto significa que a menor temperatura, el anestésico se encontrará más en la proporción lipídica del SNC. Por otro lado, es factible que el efecto de la temperatura por sí solo afecte algunos procesos metabólicos de la célula, potenciando la anestesia.

Efecto anestésico en relación con las concentraciones de calcio

Es probable que a los efectos anestésicos mencionados se sumen las alteraciones en las concentraciones de calcio (Ca^{2+}) en el ámbito celular. El Ca^{2+} participa activamente en los procesos de despolarización, en la liberación de

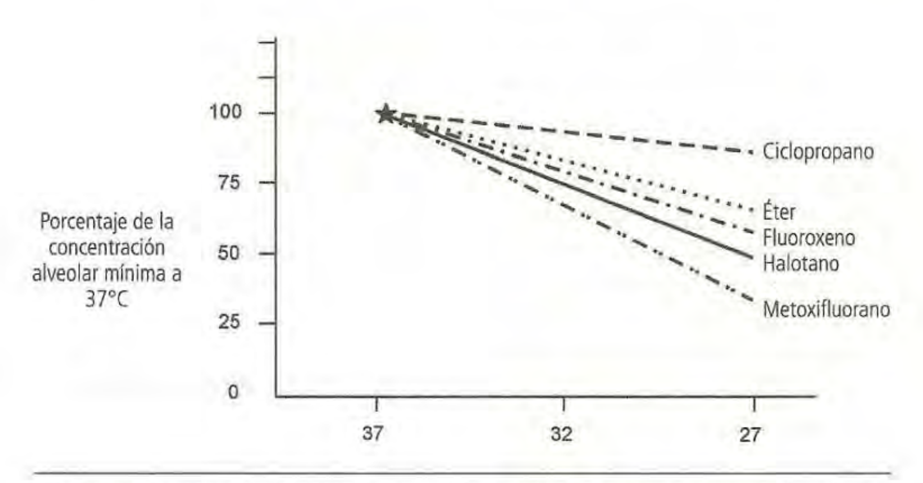


Fig. 30-1. Aumento de la potencia anestésica, que es inversamente proporcional a la temperatura.

transmisiones presinápticas y en la despolarización postsináptica. Se ha reconocido que el potencial de las fibras nerviosas (aproximadamente 90 a 100 mV) no salta de manera súbita de negativo en el interior a positivo en el exterior, sino que disminuye de manera gradual, conforme se llega a la interfase que es la membrana en sí. En este nivel se localiza el Ca^{2+}, que es neutralizado por las cargas negativas propias de la membrana. Pequeñas alteraciones en su concentración originan intensos desplazamientos iónicos y, por tanto, un potencial de acción. Por otro lado, el control de la liberación de neurotransmisores está ligado a la ATPasa, que a su vez conecta con iones Ca^{2+}, los cuales de por sí participan en los procesos exocitócicos de liberación de vesículas sinápticas que contienen neurotransmisor. Finalmente, en el sitio postsináptico habrá aumento en el flujo de los iones potasio (K^+) por efecto del Ca^{2+} en la interfase, y por tanto, habrá un efecto directo del Ca^{2+} en el inicio de la despolarización postsináptica.

Si se admite que el Ca^{2+} tiene un cometido preponderante en la neurotransmisión, la pregunta es cómo afecta el anestésico las funciones del Ca^{2+}. Se sabe que la cantidad de Ca^{2+} celular varía entre valores muy estrechos (alrededor de 10^{-6} mol), controlados por una bomba de Ca^{2+} que lo expulsa y por las mitocondrias que lo retienen activamente. Se ha demostrado que el halotano es capaz de reducir la capacidad de captación de Ca^{2+} por las mitocondrias. Si esto ocurre, habrá una alteración de los patrones de movilidad del Ca^{2+} en la interfase y se presentará incapacidad para inducir potenciales de acción.

Relación de teorías, interacciones moleculares y sitios de acción

Para comprender mejor el efecto de los anestésicos en el plano celular, es necesario considerar varios elementos que contribuyen al fenómeno e integrarlos en un concepto comprensible. Aquí, como sucede a menudo en los fenómenos biológicos, es preciso buscar la respuesta en varios factores y no en causas aisladas mutuamente excluyentes. La explicación radica en la acción conjunta de varios elementos.

Además de la formación de clatratos en la membrana, ésta aumenta de volumen por la captación de anestésico. Dicha captación depende de la liposolubilidad de éste y de su capacidad de concentrarse en los tejidos. Se sabe que los anestésicos aumentan la fluidez de la capa doble (bicapa) de fosfolípidos, con lo que contribuyen a disminuir el transporte iónico organizado. Además, se postula que la desnaturalización de las proteínas de la membrana depende también de la alteración de sitios de conexión entre proteínas, clasificados como geles-cristales líquidos. Todos estos efectos tienen un objetivo común: la membrana celular. Sin embargo, aún falta postular una explicación que permita entender por qué los anestésicos son selectivos. Con base en conceptos neurofisiológicos, los pilares de la interacción cerebral de la conciencia son:

1. La corteza
2. El sistema límbico
3. La formación reticular
4. El lemnisco

Teniendo en cuenta que en términos burdos existen estímulos sensoriales lemniscales y de la formación reticular, y que los primeros se relacionan con la conciencia y los segundos con la sensibilidad al dolor (vía formación reticular y sistema límbico), se puede concluir que la inhibición de las funciones inhibitorias y excitatorias (sobre todo) de la formación reticular (sistema activador reticular) disminuyen la percepción del dolor en la corteza y la integración de peligro en el sistema límbico, y como resultado, la inhibición de las vías sensoriales lemniscales abatirá la conciencia. Estos dos sitios parecen tener mayor afinidad por los anestésicos. Las integraciones de estos componentes se esquematizan en la figura 30-2, donde se aprecia cómo los estímulos dolorosos y sensoriales en general tienen un sistema de reiteración para su mejor captación e integración en la corteza cerebral. Con base en esto, parece lógico inferir que los anestésicos tienen poco efecto sobre la corteza en forma directa (excepto el éter), y que el decremento de la actividad de la corteza se debe a bloqueo del sistema de reiteración (activación) y mensaje, que consta de la formación reticular y el sistema límbico. Empero, las explicaciones actuales no son plenamente satisfactorias, pues a pesar de que las vías lemniscales y extralemniscales en la formación reticular estén bloqueadas, ciertas dosis muy altas de ciclopropano en el ser humano pueden ser compatibles con la conciencia, lo cual contradice el resultado anterior y destaca la necesidad de realizar más investigaciones al respecto.

Además de los efectos sobre el encéfalo, los anestésicos poseen acciones obvias sobre los reflejos monosinápticos y polisinápticos medulares, probablemente a través de un efecto dominante sobre las funciones excitadoras de las interneuronas. Sin embargo, las vías sensitivas periféricas, las vías neuromusculares medulares y las neuronas eferentes motoras parecen funcionar normalmente durante la anestesia. Empero, las concentraciones altas del anestésico pueden aumentar la relajación muscular, debido quizá a un efecto directo sobre la propia placa neuromuscular.

Efectos bioquímicos sobre la célula

Se sabe que los anestésicos alteran varias vías metabólicas en las células, por ejemplo:

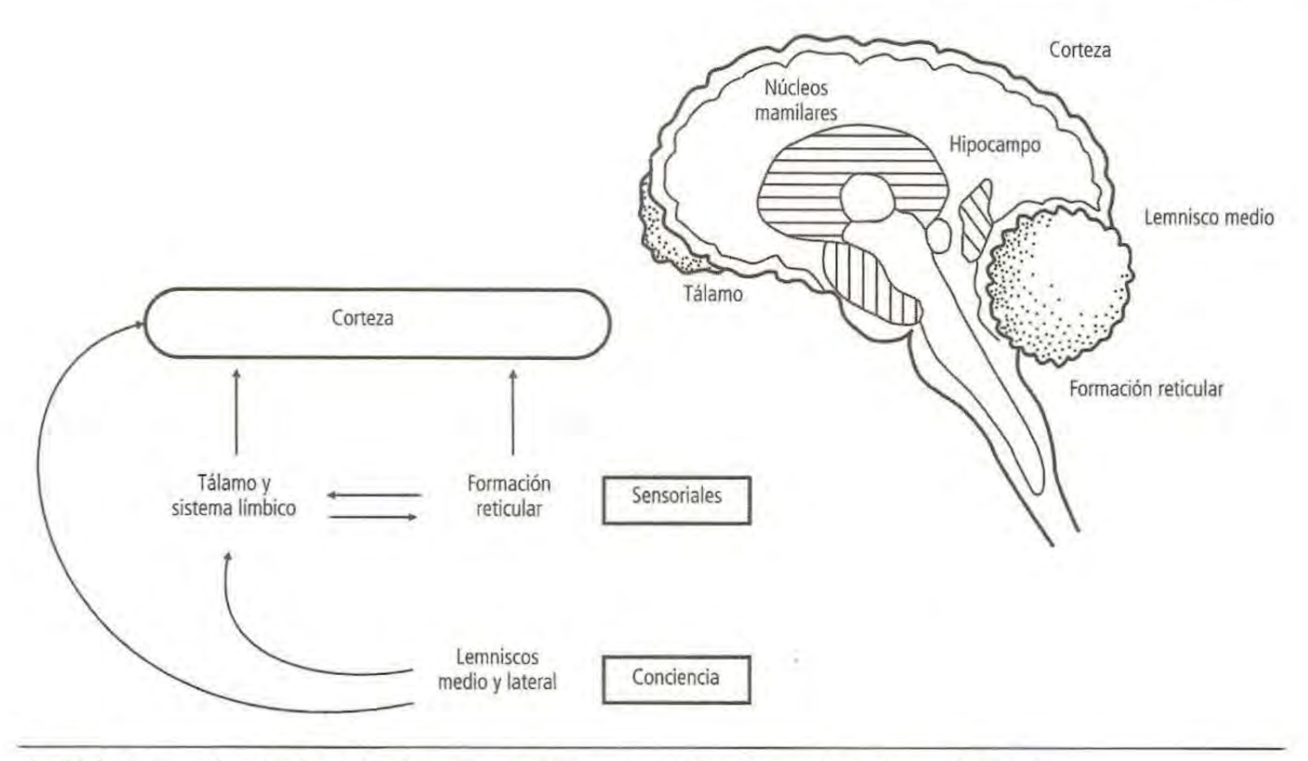


Fig. 30-2. Esquematización de las vías aferentes a la corteza y de su integración con los núcleos subcorticales.

- Interfieren en la asimilación de O_2, bloqueando la transferencia de electrones dentro de la mitocondria.
- Disocian la producción de trifosfato de adenosina evitando la fosforilación de difosfato de adenosina.

Así, se ha demostrado un notable decremento de la utilización de oxígeno en el SNC en dosis anestésicas, y en dosis 10 veces mayores los tiobarbitúricos evitan irreversiblemente la fosforilación oxidativa. Experimentos similares han demostrado que otros anestésicos también reducen el consumo de O_2 y bloquean la fosforilación oxidativa. Sin embargo, más que arrojar luz sobre la incógnita del mecanismo de acción de los anestésicos, estos estudios sólo indican los efectos secundarios del abatimiento de las funciones de la membrana; es decir, son más efecto que causa. Resulta interesante, pese a todo, considerar que el desorden proteínico de la membrana celular induce cambios estructurales del citoesqueleto, cambiando de sitio las cadenas metabólicas y provocando así un efecto más radical en el metabolismo celular. Esa posibilidad se hace más cercana si se considera que la movilización de las proteínas de la membrana por colquicina puede iniciar un efecto similar al de las hormonas peptídicas, cuyo receptor es una proteína de la membrana.

Neurofisiología de la anestesia

La mayoría de los estudios al respecto puntualizan que existe "preferencia" o selectividad de los anestésicos por ciertas estructuras cerebrales, y aunque no se han presentado postulados serios acerca de la razón de dicha selectividad, sí se ha definido al sistema activador reticular y al lemnisco como piezas clave de la transmisión de sensaciones, por lo cual son sitios predilectos para la acción anestésica. Con base en la proporción de agua del SNC, la cual constituye 78% de los líquidos del sistema, frente a 12% de lípidos y 8% de proteínas, la relación no es tan simple como una proporción de solubilidad, y por ello se propuso que los anestésicos forman un "compuesto" con dicha fracción acuosa del SNC. Este compuesto se denomina *clatrato* y es una forma de atrapar a las moléculas de anestésico dentro de una compleja red de enlaces de hidrógeno de moléculas de agua. Esta agua es estructural y pertenece a las proteínas de la membrana. Los clatratos disminuyen la permeabilidad selectiva de las neuronas por obstrucción de los poros de la membrana y causan pérdida del dinamismo de los fosfolípidos de aquélla. Esta teoría tiene como apoyo la correlación constante que existe entre la CAM (potencia) y la presión de disociación del clatrato a 0°C. Por tanto, la relación entre potencia y presión de disociación es igual a una constante (K), con valor equivalente a 0.93.

31

Anestesia inhalada

Este capítulo comprende:

- **Bases teóricas de la anestesia con agentes inhalados**
- **Mecanismo de distribución de los agentes inhalados**
- **Principios básicos del proceso de ventilación pulmonar**
- **Métodos y equipos para la aplicación de la anestesia inhalada**
    - Anestesia inhalada por el método abierto
    - Anestesia inhalada con aparatos especializados

Bases teóricas de la anestesia con agentes inhalados

Una de las diferencias obvias en el uso de los fármacos con mecanismos de acción específicos (que actúan vía receptores) y los anestésicos que ejercen una acción no mediada por receptores es el concepto de dosificación. Resulta sencillo determinar la dosis de un medicamento de mecanismo de acción específico (como penicilina, morfina, etc.), en tanto no es tan obvio el concepto de dosis de un anestésico inhalado, que constituye un proceso dinámico de inhalación y expulsión de gases. Además, es indispensable entender que el anestésico en forma de gas tendrá que pasar por varias barreras y distribuirse en todo el organismo, dependiendo de sus características de solubilidad, presión de vapor, etcétera.

Por lo anterior, a continuación se describen los fenómenos implicados en la anestesia inhalada, tomando en cuenta que para anestesiar a un animal se requiere una concentración cerebral mínima eficaz (CCM) (fig. 31-1). Ésta, a su vez, está sujeta a la concentración alveolar mínima (CAM) eficaz, que depende de la concentración mínima eficaz en el aire inspirado, teniendo en cuenta la distribución del gas anestésico en otros compartimientos orgánicos. El modelo propuesto para obtener una concentración alveolar adecuada se ha descrito como proceso de *primer orden* o de *orden exponencial*, cuya característica es que la velocidad de una reacción es proporcional a la concentración del reactivo. Lo anterior quiere decir que a mayor proporción de reactivo mayor velocidad de reacción, y a medida que se reduce el reactivo, se reduce la velocidad de la reacción. Esto se puede ejemplificar con la velocidad de difusión de cualquier fármaco depositado en un sitio dentro de una fase fluida, o también por el proceso de difusión de tinta en un recipiente lleno de agua. Inicialmente, la difusión será muy rápida, pero a medida que se pierda la concentración inicial, la velocidad disminuirá dando lugar a una curva exponencial doble.

De las curvas antes mencionadas se deduce que durante la primera unidad de tiempo el medicamento se desplaza con rapidez fuera del sitio de aplicación (B = 25%), tras lo cual queda sólo 75% del fármaco en ese sitio (A). De la tercera a la cuarta unidad de tiempo, cuando la concentración ha disminuido, el porcentaje del medicamento que se desplaza fuera del sitio de aplicación es sólo 7% (B) y A también será de 7%. La velocidad de difusión (en mol/min) a través de una membrana se define con la *ley de Fick* para la velocidad de difusión, y su desarrollo escapa a los objetivos de este capítulo.

Por otro lado, la concentración alveolar del anestésico también depende del grado de solubilidad del anestésico en el torrente sanguíneo, ya que un anestésico muy soluble en sangre tiende a permanecer en ésta, y de ahí se difunde a los tejidos, creando un gradiente de concentración adecuado para que el alvéolo retenga anestésico del aire inspirado. Es claro que una perfusión incrementada en pulmones propicia mayor retención del anestésico en la sangre. Como ejemplo, a continuación se presenta la forma en que la unidad alvéolo-sangre retiene anestésico inhalado (cuadro 31-1).

Los anestésicos inhalados, como todos los gases, siguen leyes fisicoquímicas, y se comportan como sistemas de tres fases, con presiones parciales idénticas; en cada una de las fases tienen diferentes concentraciones. Esto se puede explicar con las leyes de Dalton y de Henry y con los coeficientes de solubilidad de los gases. Como a menudo sucede, la simple definición de las leyes no da suficiente cohesión al conocimiento aplicado en anestesiología, por lo que después de definirlas se aplicarán sus principios a un ejemplo comparativo.

La *ley de Dalton* postula que cada gas que forma parte de una mezcla de su género ejerce una presión parcial equivalente a la que ejercería si fuera el único gas pre-



Fig. 31-1. Modelo esquemático de los factores que influyen en la concentración mínima eficaz en el sistema nervioso central (SNC) que se requiere para lograr la anestesia.

Cuadro 31-1. Cinética de asimilación logarítimica de un anestésico inhalado

Respiración	Anestésico inspirado (%)	Anestésico espirado (%)	Anestésico retenido (%)	Concentración neta en alvéolo-sangre
1	10	1	9	9
2	10	2.1	7.9	16.9
3	10	2.8	7.2	24.1
4	10	3.6	6.4	30.5
5	10	4.2	5.8	36.3
6	10	4.7	5.3	41.6
7	10	5.3	4.7	46.3
8	10	6.3	3.07	50

sente en el mismo volumen. Por ejemplo, la composición del aire a 0°C en un volumen de 22.4 L tendrá una presión equivalente a una atmósfera (760 mmHg), y su número de moléculas será igual a 6×10^{23}, de modo que se obtienen las siguientes presiones parciales:

O_2	20%	159 mmHg
N	79%	596 mmHg
CO_2	0.04%	0.3 mmHg
Otros	0.96%	4.7 mmHg
	100%	760 mmHg

Si se aísla sólo el oxígeno de esa mezcla en el mismo volumen y a la misma temperatura, su presión parcial será de 20% (159 mmHg).

La *ley de Henry* establece que a una temperatura determinada, la cantidad de gas disuelto en un líquido será proporcional a la diferencia de presiones de ese gas dentro y fuera del líquido. Sin embargo, esta ley se complementa con el coeficiente de solubilidad del gas, que se refiere a la proporción (concentración molecular) del gas disuelto en dos o más fases (p. ej., gas/agua/aceite). Aplicando estos principios a la anestesia, se dirá que la presión parcial de un anestésico en el aire inspirado es por ejemplo de 10%; por tanto, habrá una tendencia a que el gas se equilibre en el alvéolo y la sangre a un total de 10%. Sin embargo, el coeficiente de solubilidad del anestésico para sangre/gas es de 13. Esto significa que habrá 13 veces más anestésico en la sangre, y debido a esto se deducirá que el alvéolo tarda más en alcanzar la CAM, ya que hay un efecto de atracción del anestésico hacia la sangre.

Podría pensarse que el proceso de anestesia sería más rápido porque en la sangre se acumula más rápidamente el anestésico; sin embargo, el paso del anestésico de la sangre al cerebro está gobernado por las mismas leyes, por lo que la concentración neta en el equilibrio hipotético entre la sangre y el cerebro será sólo ligeramente superior a la de la sangre. En otras palabras, el anestésico tiene gran afinidad por la sangre y tiende a concentrarse en ella, haciendo más lento el proceso de paso del anestésico al sistema nervioso central (SNC). Empero, la CAM eficaz no se obtiene rápidamente.

Hasta este momento no se ha hablado de potencia expresada en términos de la concentración anestésica requerida para lograr anestesia; sólo se ha descrito la velocidad con que se obtiene dicha anestesia. La potencia no está relacionada con la solubilidad en la sangre, sino con la solubilidad en lípidos, y es independiente de la velocidad. Por ejemplo, la CAM eficaz para el halotano es de 0.9%. El metoxifluorano es más potente, y sin embargo tarda más en lograr la anestesia, entre otras razones, debido a que su coeficiente de solubilidad sangre/gas es de 13, por 2.3 del halotano. Dicho en forma simple, el metoxifluorano requiere menos concentración, pero tarda más en anestesiar que el halotano. Por otro lado, ambos son igualmente eficaces pues logran anestesiar.

De lo anterior puede deducirse que la potencia de un anestésico sólo es importante en los casos en que se requiere una concentración tan alta que interfiera en la oxigenación adecuada del paciente, como ocurre con el óxido nitroso, el cual es un buen analgésico, pero para lograr anestesia requiere valores superiores a 80% del volumen inspirado, lo que resulta impráctico. Sin embargo, el efecto es inmediato (0.5-1 min) aunque no se logra llegar a planos profundos. La velocidad de anestesia en función de la solubilidad en la sangre (coeficiente sangre/gas) del perro se describe en el cuadro 31-2.

En función de potencia, se ha establecido para comparación el término concentración alveolar mínima (CAM), que se refiere al porcentaje más bajo capaz de inducir anestesia, independientemente del tiempo necesario para lograrla. Dichos valores se presentan en el cuadro 31-3. En éste puede observarse que la CAM está directamente relacionada con la liposolubilidad de

Cuadro 31-2. Velocidad anestésica en función de la solubilidad en sangre

Anestésico	Coeficiente de solubilidad sangre/gas
Óxido nitroso	0.5
Ciclopropano	0.4
Enfluorano	1.9
Halotano	2.3
Cloroformo	10
Éter	12
Metoxifluorano	13

los anestésicos. Al considerar los porcentajes de inducción de los diversos anestésicos, es conveniente considerar como ejemplo al metoxifluorano. Este anestésico es potente, pues sólo requiere 0.23% de concentración alveolar mínima; sin embargo, necesita unos 10 min para inducir anestesia. Es lento, pero además su solubilidad en grasa es muy alta: 1 L de grasa puede retener la misma cantidad de anestésico que 440 L de sangre. Por tanto, para mantener valores sanguíneos anestésicos y, por ello, cifras adecuadas en el SNC, se requiere administración continua del anestésico, y aunque sea más potente, al final se requerirá mayor cantidad de anestésico.

En el cuadro 31-4 se listan los porcentajes de inducción de los diversos anestésicos, que obviamente difieren de los valores de CAM, pues estos últimos son valores comparativos de potencia; pero si se requiere anestesiar a un individuo, desde luego es preferible incrementar las concentraciones administradas inicialmente y en seguida reducirlas a los valores de mantenimiento (también señalados en el cuadro). De esta forma, el gradiente de concentraciones entre alvéolo y sangre será tan marcado que el paso del anestésico será más rápido a la sangre y, por ende, de ésta a los tejidos.

Cuadro 31-3. Valores de concentración alveolar mínima (CAM) para diferentes anestésicos

Anestésico	CAM
Óxido nitroso	188
Éter	3.04
Metoxifluorano	0.23
Enfluorano	2.2
Isofluorano	1.5
Halotano	0.9

Mecanismo de distribución de los agentes inhalados

A pesar de que la administración de anestesia inhalada es un proceso dinámico, ligado íntimamente a la ventilación y a la concentración anestésica, se analiza la distribución de los anestésicos en forma independiente, considerando un aporte adecuado de gas anestésico.

La cantidad de anestésico que se distribuye en un tejido depende del grado de riego sanguíneo de este último y de la solubilidad del anestésico en él. Desde el punto de vista del grado de perfusión, los tejidos pueden clasificarse como sigue:

A) De alta perfusión: riñón, cerebro, corazón, hígado, pulmones y vías gastrointestinales
B) De perfusión media: músculo esquelético y piel
C) De perfusión limitada: grasa (tejido adiposo)
D) De perfusión mínima: cartílago, hueso, tendón

Por razones de perfusión, el anestésico que ha llegado a la sangre limita el paso de anestésico al grupo C, pero en función de la liposolubilidad, el anestésico llena lentamente este compartimiento, de tal manera que los agentes muy liposolubles, como el metoxifluorano, tardan más de dos semanas en equilibrar las concentraciones con la sangre, pues como se especificó antes, 1 L de grasa retiene el equivalente a lo que retienen 440 L de sangre.

Por otra parte, los tejidos del grupo A tendrán de manera inmediata un gradiente de concentración anestésica favorable para el paso de sangre a tejido, en especial el SNC, que recibe 20% del flujo corporal y sólo constituye 5% del peso del animal (cuadro 31-5). Además, el cerebro posee un alto porcentaje de lípidos, lo que le permitirá retener con mayor facilidad al anestésico.

Con base en lo expuesto hasta ahora, se puede hacer dinámico el proceso de anestesia mediante un modelo esquemático (fig. 31-2). En dicho modelo se representa un *aporte "adecuado" de anestésico* (% AI) para mantener la concentración alveolar "necesaria". Inicialmente, la dosis de inducción K_1 será mayor que K_4. La dosis K_1 se incrementa al aumentar la perfusión pulmonar y seguirá, como todas las K, una cinética de primer orden (fig. 31-3). La velocidad de la difusión del anestésico a otros compartimientos será descendente (K_2, K_3, K_4 y K_5). Si el anestésico es muy soluble en sangre, K_2 será más lenta y, por tanto, la inducción y la recuperación también se tornarán más lentas. Durante la anestesia de mantenimiento, los valores del anestésico tienden a equilibrarse entre A y la sangre, momento en el que se nota el descenso de la concentración del anestésico en la sangre, debido a que K_4 permanece alta e incluso mayor a K_2, causando que ésta se eleve y se reduzca la concentración de A, con lo cual se pierde la anestesia.

Cuadro 31-4. Datos relevantes de los anestésicos inhalados más usuales

Anestésico	Peso molecular	Ebullición (°C)	Primer uso clínico	Solubilidad			CAM (%)	Tiempo de inducción (min)	Comentarios
				Sangre: gas	Tejido: sangre	Lípido: sangre			
Óxido nitroso	44	89	1845	0.47	1.1	3	188	1-5	No se usa puro. Se combina con otros gases
Éter	74	35	1842	12.1	1.1	5	3	5-10	Largas inducción y recuperación
Cloroformo	119	61	1847	10	1	26	0.6	3-9	Tóxico, no recomendable en veterinaria
Ciclopropano	42	33	1882	0.4	1.1	21	17.5	1-2	Costoso y explosivo; rápida inducción y recuperación
Halotano	197	50.2	1956	2.4	2.6	40	0.9	5-15	Costoso, no irritante. Rápidas inducción y recuperación
Metoxifluorano	165	104.6	1959	13	2	60	0.2		Buena relajación muscular, inducción lenta. Analgésico posoperatorio. No explosivo; costoso
Enfluorano	184	56.5	1966	1.9				1-2	Efectos convulsivos con concentraciones altas. Tóxico
Isofluorano	184	48.5	1981	1.4			1.5	0.5	Con dosis altas induce tetania

Cuadro 31-5. Proporciones aproximadas de peso y flujo sanguíneo en el organismo

Tejido	Porcentaje de peso	Porcentaje de flujo sanguíneo	Porcentaje de flujo sanguíneo por unidad de peso
Cerebro	5	20	4
Músculo (y hueso)	50	50	1
Vísceras	25 a 30	25 a 30	1
Grasa	15 a 20	2 a 5	1.13-0.25

Por ello, es necesario incrementar el porcentaje de AI, lo cual explica las fluctuaciones en los valores anestésicos de mantenimiento. Es obvio que un exceso en el porcentaje de AI origina exceso en la concentración A y, por tanto, habrá paro respiratorio. Por lo general, el compartimiento D es ignorado, ya que cuantitativamente no es importante. La afinidad por C hace que un anestésico se acumule en tal proporción que la recuperación se prolonga incluso horas, dependiendo del nivel de concentración alcanzado por C. Esto es, al reducir el porcentaje de AI, se incrementa el porcentaje de AE, debido a que el gradiente de concentración se invierte (es mayor en la sangre que en el alvéolo). Por tanto, K_1, K_2, K_3, K_4 y K_5 se reducen para incrementar en el mismo orden la velocidad de K_2', K_3', K_4' y K_5'.

Si el anestésico se concentró en la grasa, los valores sanguíneos no desaparecen tan rápidamente como sería deseable, pues K_4' permanece constante debido a la alta concentración en C.

De este modo, la velocidad de K_2' disminuye al tener un gradiente menos favorable y las concentraciones en A (en especial el cerebro) serán suficientemente altas para

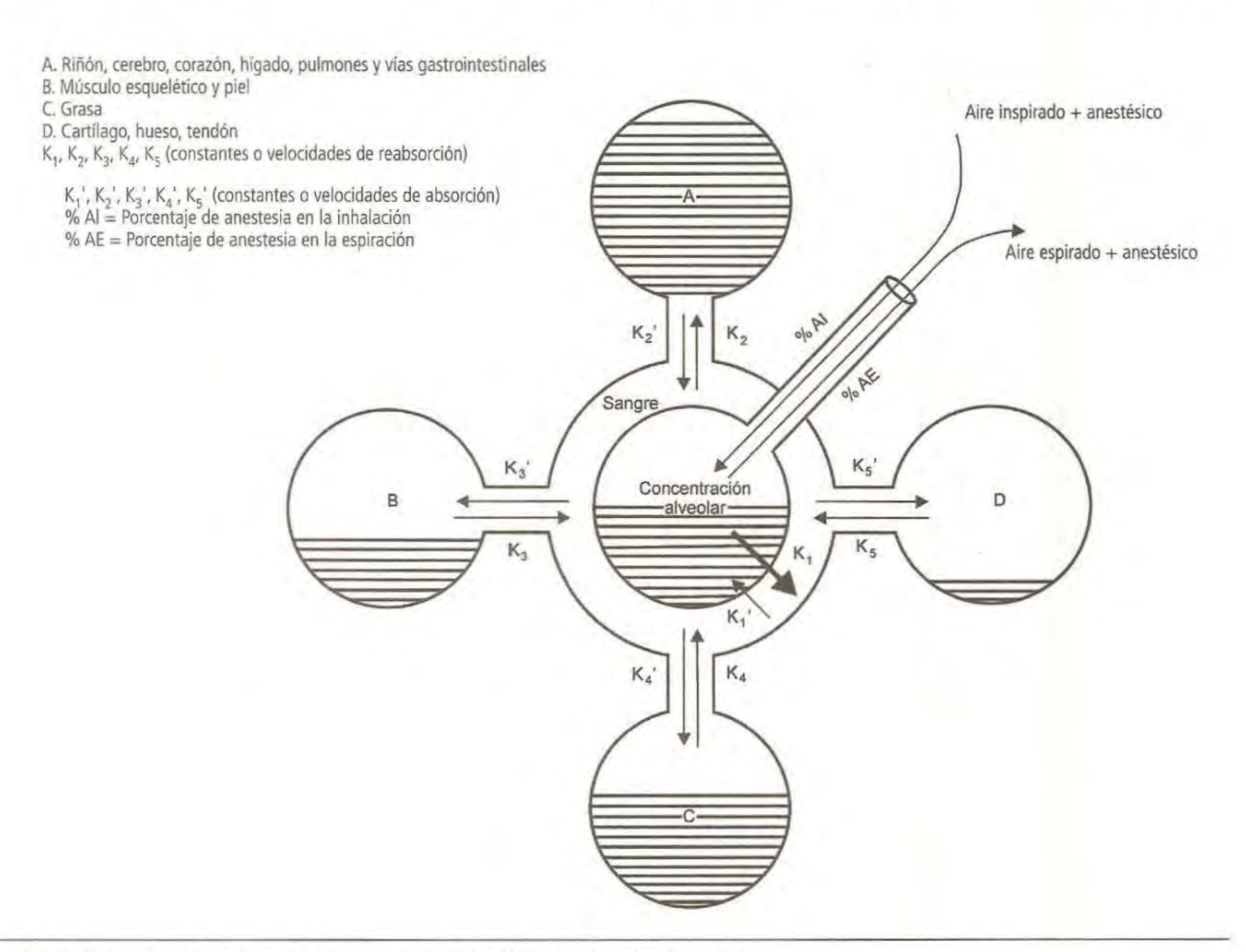


Fig. 31-2. Representación esquemática de la dinámica anestésica con agentes inhalados.

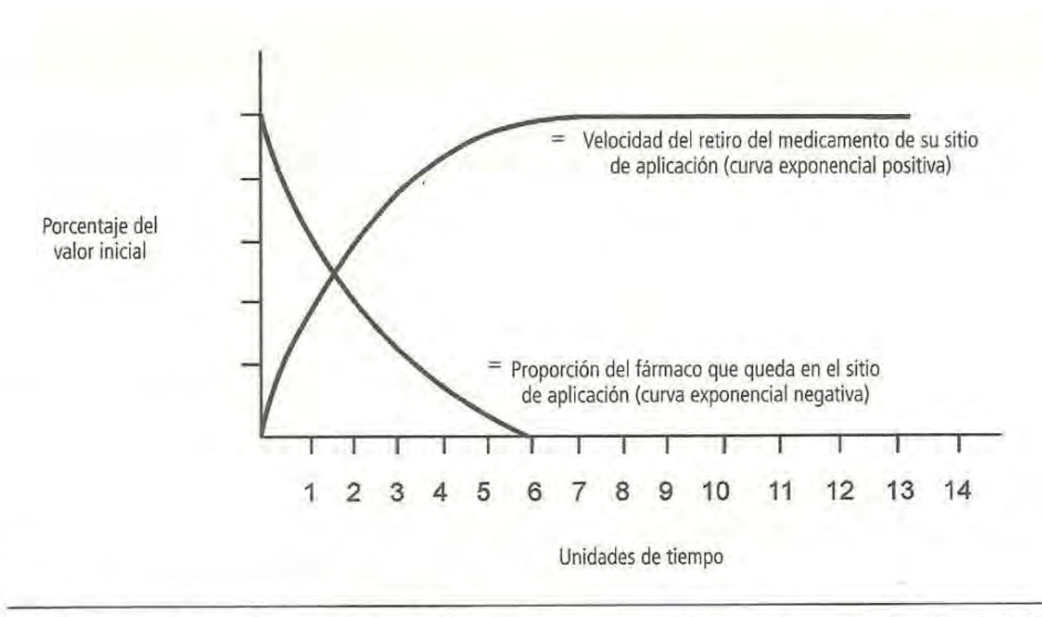


Fig. 31-3. Gráfica de la cinética de primer orden del desplazamiento de fármacos a través de barreras fosfolipídicas.

lograr un efecto analgésico residual, a pesar de que no se haya presentado depresión generalizada del SNC. Ésta es una de las bases para explicar el efecto analgésico de algunos anestésicos, como el metoxifluorano.

Principios básicos del proceso de ventilación pulmonar

Aunque en el pulmón se llevan a cabo funciones como las de amortiguación y regulación de temperatura, sólo se analiza en este capítulo lo referente a ventilación y difusión de gases. La ventilación comprende dos fases, inspiración y espiración. En ellas se realiza un proceso de absorción de oxígeno por la sangre y eliminación de CO_2 hacia la unidad alvéolo-capilar.

En condiciones normales, la respiración es un proceso automático controlado en el centro respiratorio por las porciones apnéustica, neumotáxica e integradora del bulbo raquídeo. Este centro reacciona estimulando la respiración cuando las presiones parciales de CO_2 en la sangre se han elevado a un nivel umbral. La hipercapnia (HCO_2 incrementada en sangre) estimula directamente el centro respiratorio mediante quimiorreceptores localizados en dicho centro y en cúmulos neuronales en la aorta y en las carótidas, que reciben el nombre de cuerpos aórticos y carotídeos, de donde emanan vías aferentes que estimulan la respiración al detectarse acidosis (hipercapnia). Mecánicamente, la inspiración se lleva a cabo por una contracción conjunta de los músculos intercostales y el diafragma y una expansión pulmonar que reduce la presión intrapulmonar; con esto se logra el flujo inspiratorio. Para llenar los pulmones de un perro o de un gato a nivel de respiración *tidal* o corriente (véase adelante), se requiere una presión del aire positiva de alrededor de 20 cm de agua.

El término *respiración tidal* se refiere a uno de los volúmenes respiratorios más importantes desde el punto de vista de la anestesia. Esto se debe a que el volumen tidal o corriente es el aire que se inhala y exhala en forma normal y en diversos valores de actividad. Desde el punto de vista veterinario, este parámetro es vital para saber cuánto aire ha de administrarse a un paciente. Algunos conceptos importantes aplicables al proceso de la respiración son:

Volumen tidal o corriente: se refiere al aire que normalmente entra y sale de los pulmones en actividad variable (reposo, ejercicio, etc.).

Volumen inspiratorio de reserva: se evalúa al llevar a cabo una inspiración forzada voluntaria.

Volumen espiratorio de reserva: se refiere a la espiración forzada voluntaria.

Volumen residual: volumen que queda en los pulmones después de la espiración forzada.

Es obvio que el médico veterinario requiere el conocimiento de los volúmenes tidales en las especies que anestesie. En el cuadro 31-6 se presentan algunos datos de los parámetros pulmonares. Sin embargo, el volumen tidal se puede obtener simplemente multiplicando el peso del animal por una constante de 10-15 ml/kg de peso, dependiendo del peso del paciente (se utiliza un valor de 10 en animales obesos). Así, un perro de 8 kg de peso, de constitución delgada, tendrá un volumen tidal de:

$$Vt = 8 \times 15 = 120 \text{ ml}$$

Cuadro 31-6. Parámetros promedio de constantes pulmonares en gato, perro, caballo y vaca

Especie	Frecuencia respiratoria/ minuto	Requerimientos basales de oxígeno	Capacidad pulmonar total (L)	Volumen tidal (ml)
Gato (3-4 kg)	26	40-50	0.5	34
Perro (8-10 kg)	22	110-120	1-1.2	144
Caballo (450 kg)	12-14	5 000-7 000	60-70	6 000
Vaca (450 kg)	30-40	3 000-3 500	25-30	3 100 3 800

Debido a que la frecuencia respiratoria del perro en cuestión es de aproximadamente 20, el volumen minuto será:

$$Vm = 120 \times 20 = 2.4 \text{ L}$$

La mayoría de los aparatos de medición de flujo están graduados en litros/minuto, para permitir un aporte adecuado de la mezcla oxígeno-anestésico al paciente. Además de esto, se debe tener en cuenta que en condiciones normales se presenta una inspiración periódica profunda (IPP). Ésta es de índole automática y reacciona a necesidades aumentadas de oxigenación. Se ha postulado que esta inspiración periódica profunda tiene, además de las funciones de alcalinización sanguínea, las de reexpandir los alvéolos pulmonares parcialmente colapsados, además de que retira el CO_2 atrapado en los alvéolos no funcionales. Durante la anestesia a menudo se pierde la inspiración periódica profunda, y se aconseja inducirla administrando la inhalación de tres a cuatro veces el volumen tidal. Esto se repite cada 5-7 min, especialmente en anestesias prolongadas. Por otro lado, existe un remanente en el aparato respiratorio después de cada espiración, incluso si ésta es forzada al máximo. Este remanente recibe el nombre de *espacio muerto* y consiste en el aire que queda en el árbol respiratorio no colapsado (boca, faringe, bronquios, etc.), incluyendo los alvéolos no funcionales. Si se quiere ventilar adecuadamente al paciente, se debe valorar con cuidado el tamaño de la sonda endotraqueal, pues las sondas muy delgadas añaden espacio muerto, y lo mismo si son muy largas y sobresalen más de 2 cm del hocico del animal. En el caso de animales sanos no es importante este espacio y permanece constante a razón de 2 a 3 ml/kg de peso; sin embargo, en afecciones cardiacas, circulatorias o pulmonares, la ventilación alveolar puede volverse deficiente por la adición de los espacios muertos por sondas endotraqueales equivocadas.

Una ventilación inadecuada origina acumulación de CO_2 y descenso drástico de la presión parcial de O_2 (PO_2) en arterias. En condiciones normales, el O_2 debe fluctuar alrededor de una presión parcial arterial de 100 mmHg; menos de 65 a 70 mmHg de presión arterial de O_2 significan hipoxia, y menos de 55 mmHg de O_2 arterial dan lugar a anoxia histológica y, por ende, a choque. La hipoxia que termina en anoxia histológica provoca choque. Dicha hipoxia será producto de una ventilación deficiente. El choque puede tener su origen en una hemorragia, quemadura, etc., pero su punto de partida será una insuficiente perfusión tisular con anoxia. Los problemas de urgencias durante la anestesia se tratan en el capítulo correspondiente.

Métodos y equipos para la aplicación de la anestesia inhalada

Enseguida se describen brevemente los aparatos utilizados en el proceso de anestesia inhalada, aunque no se hace un análisis exhaustivo por tipo, marca, modelo, etc., pues escapa al objetivo del texto. La administración de gases anestésicos es una técnica que varía de sencilla a complicada, dependiendo de los aparatos utilizados y de la forma en que se quiera usar el anestésico. Los dos modos de administración de gases más utilizados son por método abierto y por circuito cerrado.

Anestesia inhalada por el método abierto

Es el modo más simple de inducir anestesia y consiste en administrar al paciente una mezcla del anestésico con el aire inspirado. Para lograr esto se utilizan mascarillas ajustables al hocico del animal, o cajas donde se introduce al paciente para que respire dicha mezcla. Estos métodos de anestesia son más comunes en animales de laboratorio y en gatos, usando en particular el método de la caja.

Ventajas

La técnica de anestesia abierta no requiere gran destreza, y la cantidad administrada se regula retirando y acercando la fuente del anestésico.

Desventajas

Las desventajas de este método son evidentes e incluyen forcejeo y tensión, innecesarias y peligrosas, tanto para el paciente como para el anestesista.

Anestesia inhalada con aparatos especializados

El mejor modo de administrar anestésicos inhalados consiste en utilizar aparatos especialmente diseñados para ese fin. Los aparatos anestésicos tienen dos componentes básicos:

1. El sistema de volatilización del anestésico o anestésicos con oxígeno
2. Un circuito de respiración del paciente

Debido a que los aparatos anestésicos pueden fallar, o el anestesista puede no estar tan familiarizado con ellos, se debe tener presente siempre:

- Mantener la adecuada oxigenación (que puede ser menoscabada por conexiones equivocadas, válvulas defectuosas, etc.)
- Cotejar que el anestésico en el volatilizador sea el indicado
- Prever el riesgo de sobredosis
- Evitar el agotamiento de la reserva de anestésico en el volatilizador
- Impedir el uso excesivo del absorbente de CO_2 (cal sodada saturada)

Los circuitos anestésicos tienen diseños básicos variados, como los que se ilustran en la figura 31-4. En

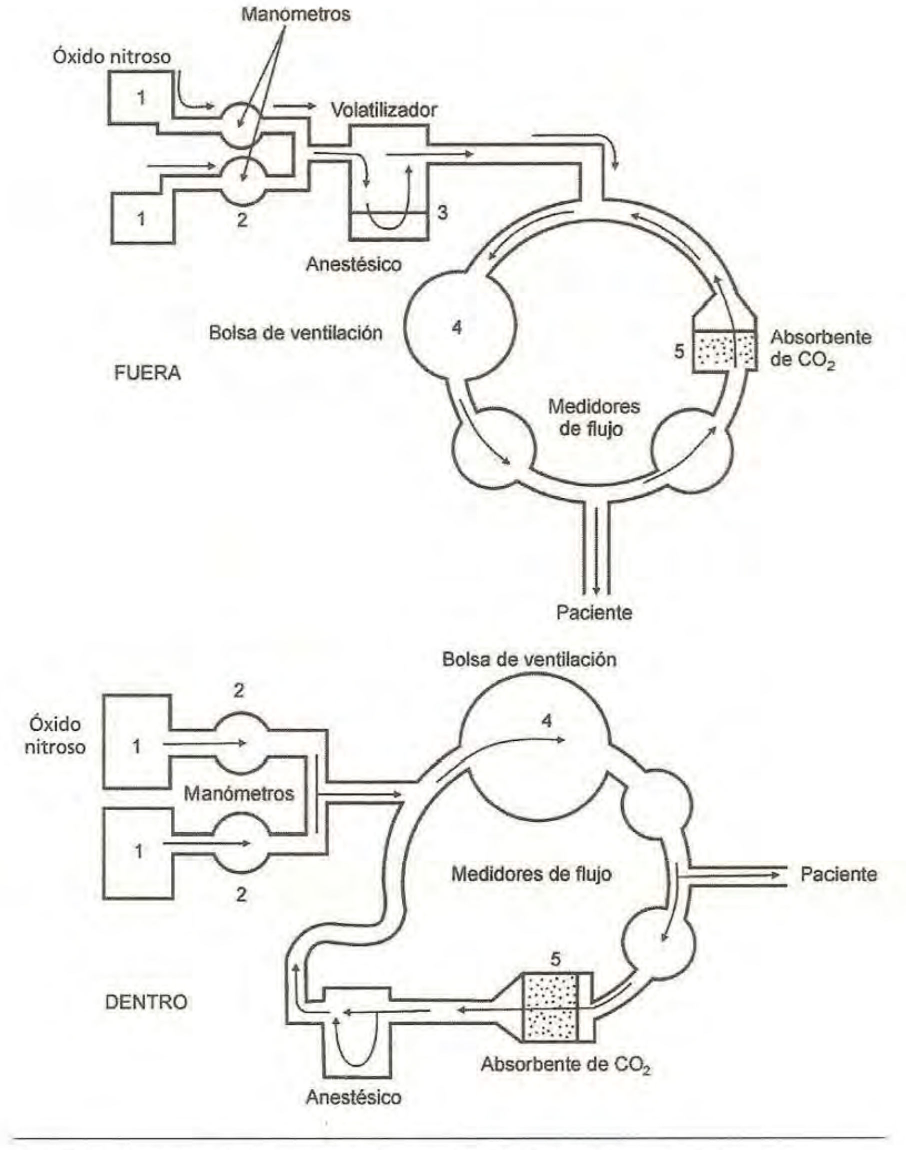


Fig. 31-4. Esquema de los sistemas de vaporización fuera y dentro del circuito de respiración del paciente.

ambos diagramas se puede apreciar la inclusión de óxido nitroso, útil para la combinación con otros agentes volátiles. El primer circuito tiene la ventaja de que con él es posible suspender fácilmente la administración del anestésico para dar respiración artificial con la bolsa de ventilación, además de que permite un cálculo más directo y exacto de la volatilización de anestésico. Sin embargo, el sistema de vaporización dentro del circuito de ventilación del paciente permite menor gasto de anestésico y el animal tiende a regular por sí mismo su profundidad anestésica, pues cuanto más rápido respire, tanto más anestésico vaporiza y más anestésico inhala.

En los diagramas de circuito anestésico se puede observar que existen varios componentes básicos, cuyas características de índole operativa se describen a continuación.

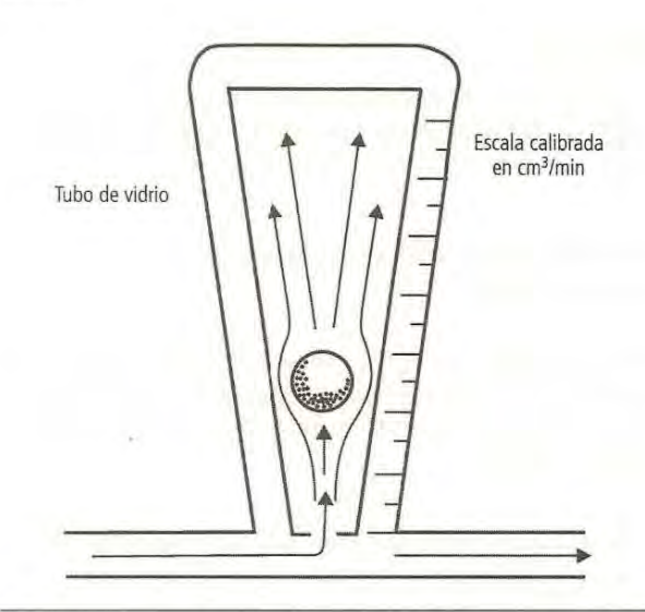


Fig. 31-5. Representación esquemática de un medidor de flujo de orificio variable.

Cilindros de gases

En pequeñas especies se utilizan oxígeno (100%) y óxido nitroso (100%). Los gases están contenidos en tanques que cumplen normas de seguridad estrictas. Por ejemplo, un tanque de oxígeno se llena con una presión de 2 000 psig (1 psig = 3 .070 kg/cm^2) a una capacidad que va desde 6 590 hasta 5 570 L, además de que debe tener una franja de color verde. El óxido nitroso se identifica con el color azul y se llena a 750 psig a capacidades desde 1 590 hasta 15 899 litros.

Es importante mantener el máximo de seguridad posible con los tanques. En primer lugar, deben estar sujetos firmemente. Se recomienda mantener limpias las válvulas, verificar que no haya fugas y que no presenten corrosión.

En el cuadro 31-7 se resumen las capacidades y especificaciones de los gases usados en la clínica, donde el indicador es una esfera ligera (fig. 31-5). Aunque el modelo se complique en aras de mayor exactitud, el principio es el mismo. Otra manera de calcular el flujo se basa en el principio de un orificio de diámetro fijo por el que pasa el gas.

Manómetros o medidores de flujo

Como su nombre indica, los medidores de flujo miden la cantidad de litros de gas (anestésico, aire, oxígeno o cualquier combinación) que circulan por la máquina anestésica y que llegan al paciente. Los tipos más comunes son el medidor de aguja y el de orificio variable; este último consiste en un tubo de vidrio dentro del cual los flujos de aire generan presión que desplaza una columna de agua calibrada del lado de mayor presión (fig. 31-6).

Vaporizadores

Los anestésicos utilizados por el veterinario se encuentran en forma líquida. El oxígeno que pasa por él se satura del anestésico según las características de diseño del volatilizador. El objetivo del vaporizador es añadir al oxígeno una concentración medida del anestésico. Los anestésicos pueden ser volatilizados con aparatos cuyos diseños se basan en orden de potencia en lo siguiente:

Volatilización de superficie. En ésta el anestésico es agitado superficialmente por el paso del oxígeno. En esta técnica, que es la más simple, al enfriarse el anestésico se provoca que éste se volatilice cada vez menos.

Cuadro 31-7. Características de los tanques de los gases usados para anestesia inhalada

	Capacidad (litros)					
Gas	**E**	**M**	**G**	**H**	**Fórmula**	**Color**
Dióxido de carbono	1 590	7 570	12 358	–	CO_2	Gris
Óxido nitroso	1 590	7 570	13 836	15 899	N_2O	Azul
Ciclopropano	1 438	–	–		C_3H_6	Naranja
Oxígeno	569	3 000	5 331	5 570 5 500	O_2	Verde

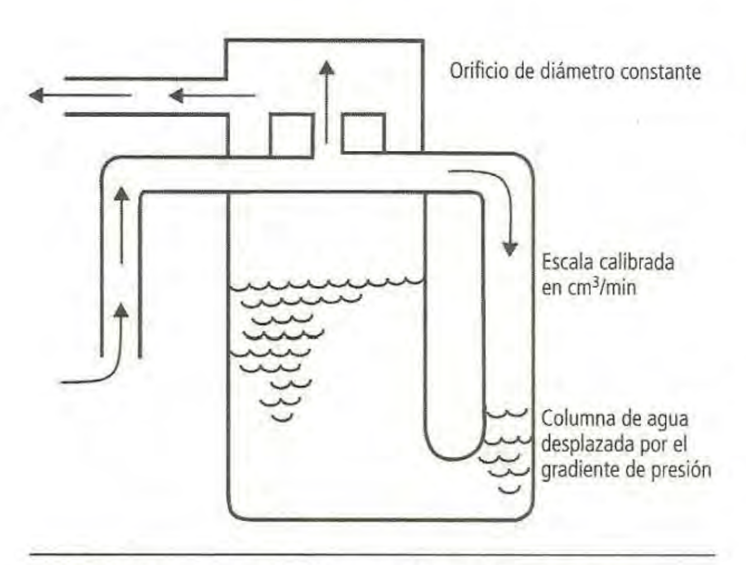


Fig. 31-6. Esquematización de un medidor de flujo de diámetro constante.

Volatilización con mecha. La mecha empapada de anestésico facilita el contacto oxígeno-anestésico y hace más eficaz la volatilización. También en este caso decrece la eficacia de la volatilización por enfriamiento.

Volatilización por burbujeo. En este procedimiento las burbujas de O_2 aumentan la superficie de contacto con el anestésico. Se tiene el mismo problema de decremento en la eficacia por enfriamiento.

Volatilización por goteo. En esta técnica sólo se vaporiza una gota del anestésico a la vez, en un recipiente aparte del sitio que contiene el anestésico; con ello se evita que se enfríe todo. La volatilización se puede incrementar al calentar el sitio donde cae la gota y pasa el oxígeno.

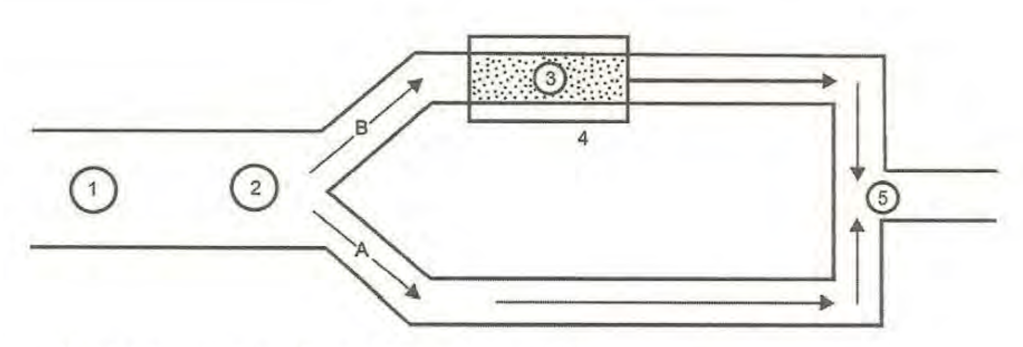
Cuadro 31-8. Presiones de vapor de los gases anestésicos

Anestésico	Presión de vapor (mmHg) a 20°C
Óxido nitroso	800
Éter	400
Halotano	243
Metoxifluorano	22.5
Enfluorano	184
Isofluorano	261
Cloroformo	160

Es obvio que todos estos sistemas se pueden mejorar con procedimientos de calentamiento del anestésico. Algunos anestésicos se volatilizan con dificultad, como el metoxifluorano, mientras que el problema de otros es su excesiva volatilización. En todos los casos, ésta depende de la presión de vapor de los anestésicos (cuadro 31-8), que se incrementa con la temperatura.

En la actualidad, los volatilizadores se han especializado, utilizando los mismos principios, y todos tienden a permitir la saturación del oxígeno con el anestésico. Esto hace posible un conocimiento exacto de cuánto anestésico sale. Para regular la concentración (no siempre a nivel de saturación), se divide el oxígeno que entra y después se recombina. En la figura 31-7 se presenta la forma de lograr una concentración conocida de halotano con el principio de volatilizadores especializados (Fluotec), a base de mecha y temperatura alta constante.

Al estudiar la figura 31-7 resulta evidente que se requiere averiguar el grado de saturación del oxígeno con el anestésico (3) y posteriormente ajustar este dato para que la mezcla final (5) lleve la cantidad (%) que se desea de anestésico. Como se especificó antes, en los modelos se persigue una saturación. Esta depende de



1. Flujo de oxígeno elegido con base en cálculos de volumen tidal
2. Válvula de regulación para determinar la cantidad de oxígeno que se satura de halotano (B) y la cantidad de oxígeno que saldrá sin entrar en contacto con el halotano (A). Es aquí donde se controla el porcentaje de anestésico que se administra al paciente
3. Saturación de oxígeno con el halotano
4. Cubierta de cobre grueso para lograr una temperatura constante
5. Mezcla de oxígeno-halotano + oxígeno solo

Fig. 31-7. Forma de lograr un porcentaje determinado de gas anestésico (halotano) en oxígeno, con el principio Fluotec.

la presión de vapor del anestésico a la temperatura que se encuentre. Por ejemplo, la presión de vapor del isofluorano es de 261 mmHg; por tanto, su presión parcial o porcentaje del volumen total que pasa por la cámara de saturación será de 34.31, ya que:

$$\frac{\text{Presión de vapor}}{\text{Presión atmosférica}} \times 100\% = \% \text{ del volumen total}$$

Es decir,

$$\frac{261}{760} \times 100\% = 34\%$$

La suma del O_2 que entró en la cámara de saturación (100%) más el gas anestésico que se le agrega (34%), en caso de que entren 100 ml de O_2/min, es como sigue:

66% = 100 ml de O_2
34% = 51 ml de isofluorano

Si el volumen-minuto de un perro de 20 kg de peso se considera de 3 500 ml, entonces 51 ml equivaldrán a 1.4%, concentración suficiente para mantener una anestesia profunda:

Si 3 500 ml/min = 100% de volumen inspirado por minuto
51 ml/min serán = 1.4%

Esto es, el animal recibe 3 449 ml de O_2 y 51 ml de isofluorano/minuto.

Bolsa de ventilación

También es llamada bolsa de reserva o de Ambú. Se aconseja que el volumen de la bolsa sea tres veces mayor que el volumen tidal del animal. Al usarse debe estar llena al 66% durante la fase espiratoria. Bolsas más pequeñas causan aumento de la tensión del circuito, y las muy grandes dificultan la ventilación artificial y la observación de la respiración. La bolsa puede ponerse del lado de la inspiración o de la espiración del circuito.

Absorbentes de CO_2

En los circuitos cerrados se recomienda que el volumen del depósito de absorbente de CO_2 sea 10-15% mayor que el volumen tidal del paciente, si tiene una disposición circular interna. Cuando el depósito es hueco, se recomienda que su volumen sea igual al volumen tidal del paciente, lo que hace necesarios depósitos de varios tamaños. Estos depósitos deben estar llenos de absorbentes de CO_2. El compuesto más utilizado es la cal sodada, que por lo general varía en volumen, fragilidad, porosidad, humedad y capacidad de retención de O_2, por lo que el anestesista debe utilizar de preferencia una sola marca.

Si las unidades son muy pequeñas, habrá un impedimento para el paso de aire, y si son muy grandes, absorberán deficientemente el CO_2, de tal manera que el tamaño deseable de las "piedras" de cal sodada es de 5 a 8 mm de diámetro. En ocasiones se añade un detector de pH que cambie de color (violáceo, rosa, etc.) para que indique que se han saturado de CO_2, aunque este método no siempre resulta confiable. Es quizá más fácil sentir la textura del absorbente, que al estar saturado se torna más friable. En virtud de lo poco que cuesta el absorbente y su gran importancia para evitar la hipercapnia, se aconseja que se le cambie a la menor duda respecto a su saturación.

Las reacciones de fijación de CO_2 son irreversibles, por lo que ventilar la cal sodada no le devolverá su capacidad de absorción de CO_2. El ácido carbónico resultante de la retención de CO_2 puede reaccionar con algunos plásticos, por lo que si se construye un depósito, éste debe ser de plástico probado y, por supuesto, transparente, para poder detectar el cambio de color del absorbente. La reacción de cal sodada y CO_2 puede esquematizarse así:

$$H_2O + CO_2 + \text{cal sodada} - H_2 + \text{calor} + CaCO_3 + Na_2CO_3$$

Sondas endotraqueales

Uno de los puntos más importantes en la anestesia inhalada por circuito cerrado es la intubación del paciente por medio de la sonda endotraqueal. En realidad, se prefiere la intubación del animal al uso de mascarilla. Las ventajas que se derivan de dicha práctica son:

1. Una vía siempre abierta resulta útil en caso de urgencias.
2. Reducción del espacio pulmonar muerto, con lo que se hace más eficaz la ventilación.
3. Posibilidad de administrar volúmenes grandes cuando se requiera; por ejemplo, durante anestesia prolongada, en el reflejo de inspiración profunda.
4. Control total de la respiración en casos de paro accidental o planeado (cirugía de tórax).

Sin embargo, se debe tener sumo cuidado para evitar la colocación equivocada, lo que originaría distensión gástrica, vómito, hipoventilación, etc. Las sondas muy grandes o excesivamente rígidas, así como las manipulaciones bruscas del cirujano, pueden traumatizar las estructuras orales y faríngeas del paciente, de lo que se derivan las conocidas consecuencias posoperatorias.

Cuadro 31-9. Clasificación de las sondas por diámetro interno en milímetros

Especie	Peso (kg)	Diámetro interno (mm)
Gatos	1.0	3
	2.0	4
	4.0	4.5
	2.2	5
Perros	4.0	6
	7.0	7
	9.0	7.8
	12.0	8
	14	9.10
	16	10.11
	18	11.12
	20	12

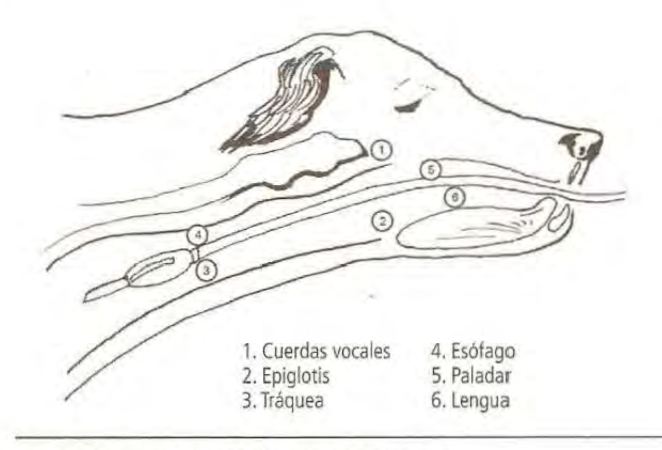


Fig. 31-8. Inserción de la sonda endotraqueal.

Otras complicaciones son la intubación de un bronquio (por lo general el derecho) por uso de una sonda excesivamente grande, lo que origina hipoventilación y atelectasia en el pulmón no ventilado. Esto se evita con sondas de tamaño correcto y verificando la expansión bilateral del tórax, mediante la bolsa de ventilación.

La estimulación física de las cuerdas vocales provoca laringospasmo en un animal medianamente anestesiado, especialmente en los gatos. Esto puede llegar a originar hipoxia y cianosis, o si ya se ha intubado, dificultar la deglución posoperatoria. El laringospasmo se evita con xilocaína en aerosol o, en casos ya en curso, con relajantes neuromusculares. Por último, es necesario evitar que la sonda se encuentre parcial o totalmente bloqueada por contacto contra la pared de la tráquea; por amarres excesivamente apretados al hocico, en caso de sondas flexibles; por sangre, moco o saliva; por inflado excesivo del cojinete, etc. Hay que tomar en cuenta que la intubación puede originar estimulación vagal con aumento de secreciones bronquiales y bradicardia, por lo que se debe administrar atropina, en especial si se indujo con tiamilal y narcóticos. Se insiste aquí en la necesidad de un procedimiento de inducción antes de intentar la intubación.

Las sondas endotraqueales tienen consistencia y flexibilidad especiales, por lo que su diseño es en sí un tema aparte; las hay de caucho y de caucho reforzado con nylon y metal. Hay sondas tan flexibles que requieren un estilete para su inserción. Existen también las de plástico vinílico, silicón y látex de diversa rigidez. Aunque se han diseñado diferentes formas de clasificar el diámetro de las sondas, el más lógico y asequible es el que usa el sistema métrico (cuadro 31-9).

Los datos del cuadro 31-9 se pueden tomar como referencia básica para averiguar el diámetro de la sonda. Sin embargo, se aconseja no inflar más de 5 cm^3 el cojinete de la sonda. Si se requiere más es porque la sonda fue demasiado delgada. Es obvio que la sonda debe estar limpia y que todo su trayecto debe ser revisado antes de la intubación.

La intubación en sí se logra tirando de la lengua del animal y usando un laringoscopio, no muy largo para evitar laringospasmo, o bien en forma ciega, deslizando la sonda por el techo del hocico, con la curvatura hacia abajo. Esto es difícil en gatos debido a la forma de las cuerdas vocales y a la tendencia al laringospasmo. Por ello, se aconseja utilizar xilocaína en aerosol, ya que el laringospasmo puede ocurrir aun después de realizada la intubación. Por la dificultad de la intubación en gatos, se recomienda el uso de laringoscopio. Es obvio que en ningún caso se debe forzar la entrada de una sonda, además de que se aconseja lubricarla. La sonda debe introducirse entre las cuerdas vocales (al exhalar el animal) por sobre la epiglotis, la cual se puede abatir con unas pinzas. En la figura 31-8 se muestra el sitio de inserción de la sonda y la posición de la curvatura.

32 Clínica de anestésicos inhalados

Este capítulo comprende:

Características generales

Ya descrita la farmacocinética y mecánica de la anestesia, es preciso considerar los anestésicos volátiles o inhalados más usados, con base en los criterios de seguridad para el paciente y el anestesista. En este capítulo se describen primero los anestésicos halogenados (halotano, metoxifluorano, enfluorano, isofluorano) y posteriormente éter, ciclopropano, cloroformo y óxido nitroso. Este orden se ha adoptado por ser el más adecuado para la exposición de las propiedades ideales de un anestésico.

Desde el punto de vista del paciente, las propiedades ideales de un anestésico son que produzca una rápida inducción, que no irrite el aparato respiratorio y que sea inodoro. Desde el punto de vista del cirujano, las propiedades ideales de un anestésico son que no sea explosivo, que induzca buena relajación muscular y que no aumente la hemorragia capilar. Desde el punto de vista del anestesista, se procura que el anestésico sea una sustancia que permita amplio margen de seguridad, que sea inerte y no metabolizable, atóxico, potente para lograr oxigenación óptima e insoluble en la sangre del paciente. Por último, un fabricante se esforzará por producir un anestésico que sea fácil de producir, fácil de purificar, estable y no explosivo y que permita su elaboración a bajo precio. A continuación se describen algunas características de los gases anestésicos mencionados.

Halotano

El halotano (fig. 32-1) es un líquido claro, incoloro y de olor dulce. No es irritante, inflamable o explosivo, siempre y cuando se mezcle con adecuadas concentraciones de oxígeno. Su peso específico es de 1.86; su punto de ebullición es de 50.2°C. La presión de su vapor alcanza los 243 mmHg a 20°C, por lo que es necesario un vaporizador especial para controlar su volatilización. Se descompone en presencia de luz blanca, tras lo cual forma fosgeno y HCl. Para inhibir este efecto se le agrega timol al 0.01% y se almacena en botellas oscuras. El vapor y la humedad descomponen el halotano en ácidos halogenados que corroen aluminio, latón, plomo, acero inoxidable, magnesio, bronce e incluso cobre. Sin embargo, el halotano no reacciona con níquel ni titanio. Deteriora el caucho (hule) y el plástico, pero no el polietileno.

Cl F
Br—C—C—F
H F

Fig. 32-1. Fórmula estructural del halotano.

Sus coeficientes de solubilidad son: cerebro/sangre, 2.6; sangre/gas, 2.3; aceite/agua, 330.

Farmacocinética

Se calcula que la concentración anestésica de halotano en la sangre es de 20 mg/100 ml, que se acumula en cerebro, hígado, riñón y tejido adiposo (55 mg/100 ml durante la primera hora y 950 mg/100 ml a las 6 h). Al suspender la administración de gas, la concentración desciende 50% en un lapso de 15 a 18 minutos.

El halotano se biotransforma por oxidación, descloración y en ocasiones por reducción 12 a 30%; los metabolitos obtenidos son por lo general inocuos, aunque pueden llegar a ser hepatotóxicos. Dichos metabolitos son ácido trifluoroacético, fluoruro inorgánico, bromuros y cloruros.

El halotano puede originar hepatitis necrótica en ratas cuando se fuerza su metabolismo reductivo, p. ej., mediante la administración de etanol, barbitúricos y algunos insecticidas. Además, el halotano disminuye el flujo sanguíneo hepático, lo que favorece el desarrollo de necrosis hepática. A temperaturas altas y en presencia de O_2 y Cu, el halotano se puede polimerizar formando 2,3-dicloro-1,1,1,4,4,4,hexafluorobuteno-2, compuesto altamente tóxico para los perros, en los que causa cambios degenerativos en pulmones, hígado y riñones; sin embargo, esto se presenta muy rara vez en condiciones habituales de almacenamiento. Puede desarrollarse taquifilaxia con la administración repetida, por inducción de sistemas enzimáticos mitocondriales no microsómicos.

El halotano se elimina principalmente por vía pulmonar, que es 3.6 veces más rápida que la del metoxifluorano.

Indicaciones y dosis

Es el anestésico inhalado más usual en todo el mundo, debido quizás a que no irrita el aparato respiratorio, no es inflamable, es potente e induce anestesia con rapidez. Se ha utilizado con éxito en manipulaciones obstétricas gracias a que inhibe el tono miometrial; sin embargo, puede producir hemorragias si su concentración es mayor de 0.5 por ciento.

También se recomienda para anestesiar pacientes asmáticos, incluso en operaciones torácicas, ya que permite controlar fácilmente la respiración. Sin embargo, no debe usarse en caso de hipovolemia, porque la vasodilatación que produce el halotano origina un descenso drástico de la presión arterial. Se aconseja que se tenga cuidado con los pacientes con problemas cardiovasculares; de hecho, se acostumbra diferenciar los planos anestésicos con base en la hipotensión, la bradicardia y la bradipnea del individuo.

Este compuesto es un anestésico dos veces más potente que el cloroformo y cuatro veces más potente que el dietiléter. Debido a su potencia, la profundidad anestésica puede variar en poco tiempo. El mantenimiento de la anestesia requiere concentraciones de 0.8% a 1.2%, dependiendo de si se usan o no preanestésicos. Sin embargo, la profundidad de la anestesia con halotano se controla fácilmente con la respiración debido a su volatilidad, a su solubilidad y a que tiene una concentración alveolar mínima moderada. La recuperación de la anestesia también es rápida y adecuada; varía entre 15 y 30 min, dependiendo de la cantidad y el tipo de sedación preanestésica que se utilice, así como el tiempo de cirugía.

El poder analgésico del halotano va de moderado a escaso antes de la etapa quirúrgica y la relajación muscular que produce no es buena, aunque se ha descrito más adecuadamente como suficiente. Después de periodos largos de anestesia, el tiempo de recuperación es variable. El promedio varía entre 30 min y 2 h. El forcejeo es mínimo durante la incorporación.

Perros: se utilizan concentraciones de 2 a 4% para inducir anestesia, a diferencia de lo que ocurre en las grandes especies, en las que se requiere entre 4 y 10% de halotano en el aire inspirado para obtener una concentración alveolar mínima.

Efectos adversos

En sistema cardiovascular. El halotano causa depresión en anestesia quirúrgica; reduce el gasto cardiaco por efectos inotrópicos y cronotrópicos negativos y disminuye la resistencia periférica, causando marcada hipotensión que aumenta con la profundidad de la anestesia. Estos efectos se explican con base en una depresión dosis-dependiente de la intensidad de conversión de energía por los elementos contráctiles del músculo cardiaco. Sin embargo, en los perros se ha visto un aumento del flujo coronario. Se ha postulado que disminuye la actividad nerviosa simpática por bloqueo ganglionar simpático; además, el halotano disminuye los efectos de las catecolaminas en el músculo liso vascular y en el miocardio. Por añadidura parece ser que la actividad nerviosa parasimpática se encuentra aumentada, por lo que se reduce la frecuencia cardiaca. La administración de halotano induce una hipotensión equivalente a 10 a 40 mm de mercurio.

En aparato respiratorio. El halotano no irrita las mucosas respiratorias ni aumenta las secreciones; sin embargo, deprime los centros respiratorios, lo cual se manifiesta con aumento de la frecuencia respiratoria y disminución del volumen corriente, aunque algunos mencionan que hay depresión tanto de la amplitud como de la frecuencia respiratoria, además de que reduce la respuesta a la hipercapnia. Por ello, en los planos quirúrgicos de la anestesia se debe cuidar la ventilación para evitar la acidosis respiratoria.

Paralelamente, el halotano produce dilatación bronquiolar como resultado de su acción directa en el músculo liso (receptores adrenérgicos), por lo que este anestésico es recomendable para anestesiar pacientes asmáticos. Inhibe además el laringospasmo, el broncospasmo y la tos.

En sistema nervioso. El halotano produce vasodilatación cerebral y decremento del consumo de oxígeno; el encefalograma tiende a hacerse más isoeléctrico conforme se profundiza la anestesia; no obstante, el efecto más evidente parece ocurrir en la formación reticular y en algunos centros de control autonómico.

El mecanismo termorregulador del hipotálamo se deprime en presencia del halotano, por lo que la temperatura corporal se debe evaluar para evitar condiciones de hipotermia e hipertermia según la temperatura ambiental.

En hígado y riñón. Aunque el halotano es hepatotóxico por ser halogenado, la necrosis hepática letal después de su uso es rara en el ser humano (un caso en 10 000 o 100 000). Si se administra repentinamente causa hepatomegalia, por lo general a individuos con antecedente de insuficiencia hepática, y de manera excepcional ocurren reacciones de hipersensibilidad.

En estudios realizados en hígados de bovinos, la perfusión del halotano produjo lesiones irreversibles a nivel bioquímico y ultraestructural en concentraciones de 5-6%; en concentraciones de 3%, los efectos nocivos son reversibles.

En músculo esquelético. El halotano inhibe las transmisiones neuromusculares espinales monosinápticas y polisinápticas. No produce, empero, buena relajación muscular en el abdomen, aunque algunos autores consideran que es suficiente.

La miositis equina posoperatoria se relaciona, por lo menos en algunos casos, con el síndrome de hipertermia maligna, que se describe más adelante.

En vías gastrointestinales. El halotano deprime la motilidad intestinal y es capaz de inhibir las contracciones producidas por neostigmina y morfina.

En útero. El halotano relaja el útero evitando que responda a los oxitócicos, incluso en valores anestésicos moderados; además, cruza la barrera placentaria, por lo que es capaz de deprimir la respiración del feto.

Hipertermia maligna. Se ha informado sobre una condición peculiar inducida por halotano, que se caracteriza por metabolismo acelerado con degeneración del músculo esquelético, hiperfosfatemia, hipercalemia y

actividad enzimática anormalmente alta en el músculo. Clínicamente, habrá rigidez muscular, arritmias, taquipnea, hipercapnia, hipoxia y presión arterial errática. Las consecuencias son a menudo letales, sobre todo si hay hepatotoxicidad.

Esta condición se ha detectado en cerdos (Landrace, Poland, China, Pietrain), en caballos y —aunque no idéntica en naturaleza— en el ser humano. Se ha sugerido que también el perro puede presentarla.

Succinilcolina, hipoventilación, hipotensión, sexo (más común en machos) y ejercicio intenso predisponen a la presentación de este síndrome.

En el veterinario. Se han hecho algunos análisis estadísticos de correlación y se ha encontrado que el cáncer del tejido linfoide es más común en personas que manejan halotano que en las que no lo hacen. Además, se encontró un índice de alta confiabilidad en las correlaciones de suicidios, que ocurren con el doble de frecuencia en personas con acceso a halotano (aparte de los bien conocidos efectos abortivos de los residuos corporales del halotano). Por otro lado, se han notado efectos negativos en la percepción, deficiencias en la coordinación motora, fallas de la memoria, etcétera.

Tratamiento de los efectos adversos

En algunos casos de hipotensión intensa se utiliza laverterenol o metoxamina, ya que los efectos circulatorios del halotano son principalmente de vasodilatación capilar periférica.

Es posible que se presenten alteraciones en el ritmo cardiaco (en especial bradicardia) que pueden deberse al incremento del K^+ sanguíneo y a efectos autonómicos que se bloquean con facilidad con sulfato de atropina antes de la anestesia. Paradójicamente, se han visto casos de hipertensión en anestesias prolongadas con este gas, aunque la razón se desconoce.

Se pueden presentar contracciones ventriculares prematuras y taquicardia ventricular multifocal si se permite que la presión de CO_2 arterial aumente, porque la ventilación alveolar esté reducida, ya que el halotano sensibiliza al miocardio a los efectos arrítmicos de las catecolaminas.

Disminuye también el sangrado capilar, debido quizá a la hipotensión y a la acumulación de sangre en hígado y bazo, con descenso del volumen sanguíneo circulante, y al final, a la disminución del tiempo de protrombina.

Interacciones

La concentración del halotano para inducir anestesia debe ser menor de 7%, ya que existe el peligro de originar paro cardiaco, por lo que se prefiere la inducción con barbitúricos (como tiopental sódico). No obstante, la combinación de un barbitúrico, un derivado fenotiazínico y halotano puede deprimir excesivamente la respiración.

Una de las formas más comunes de inducción es con óxido nitroso al 70% combinado con halotano al 2% en oxígeno y manteniendo la anestesia exclusivamente con halotano. La vaporización debe realizarse con aparatos de alta precisión.

Se le ha combinado con relajantes musculares (succinilcolina, galamina, etc.) para lograr una relajación muscular satisfactoria con menor cantidad de anestésico. La mezcla de halotano y succinilcolina incrementa la presión intraocular. El halotano con D-tubocurarina produce un intenso decremento de la presión arterial y de la resistencia periférica por bloqueo ganglionar. La galamina bloquea los efectos vagales del halotano.

Los pacientes hipotensos o tratados con hipotensores como reserpina, hexametonio o derivados fenotiazínicos experimentan notable hipotensión al administrarles halotano.

La xilazina interactúa con el halotano y otros halogenados, dando lugar a arritmias ventriculares, sobre todo si se administra adrenalina. Es aconsejable utilizar entonces atropina de la manera usual y controlar las arritmias cardiacas con propranolol. Por otro lado, si se desea incrementar la presión sanguínea se pueden utilizar compuestos como metoxamina o fenitorfina, vasopresores que no alteran el ritmo cardiaco. Se considera que la concentración de halotano para inducir anestesia varía entre 1 y 4%, y la de mantenimiento varía entre 0.5 y 2 por ciento.

Metoxifluorano

El metoxifluorano (mentrano, metoxano, metofano) (fig. 32-2) es un líquido claro, transparente, con olor dulce a frutas, que no reacciona con la luz pero puede oxidarse y adquirir un color marrón, lo cual no afecta sus cualidades anestésicas; se le puede añadir 0.01% de hidroxitolueno butilado para retardar su descomposición, y dibencilamina para evitar que se formen ácidos.

El metoxifluorano no es inflamable, excepto a temperaturas o concentraciones altas, condiciones que difícilmente se encuentran en un quirófano.

Cl F
H—C—C—O—CH_3
Cl F

Fig. 32-2. Fórmula estructural del metoxifluorano.

Su peso molecular es de 145.79 Da; su punto de ebullición es de 104.65°C, el más alto entre los anestésicos inhalados, y tiene la más baja presión de vapor, aproximadamente igual a la del agua (de 23): por tanto, es el menos volátil de los anestésicos inhalados y alcanza concentraciones de sólo 3% a temperatura ambiental, o 4% a 23°C.

El metoxifluorano es estable en presencia de los hidróxidos de Ca^{2+} y bario usados para la fijación de CO_2, y no daña los metales, pero corroe el caucho y su coeficiente de solubilidad sangre/gas es de 13 a 37°C, por lo que la inducción y la recuperación son lentas.

Farmacodinámica

La relajación muscular que brinda el metoxifluorano se debe a depresión de los reflejos espinales monosinápticos, sin ejercer acción sobre la placa neuromuscular. Se pueden llegar a acentuar los efectos de los bloqueadores neuromusculares, por lo que debe tenerse mucho cuidado al utilizar metoxifluorano combinado con éstos.

Farmacocinética

El metoxifluorano es el más potente de los anestésicos inhalados, pero gracias a que es muy soluble en sangre tarda en inducir anestesia y en cambiar de plano; el equilibrio se logra después de muchas horas y hasta días; la recuperación es también muy lenta, por lo que se recomienda utilizar algún otro agente como inductor y suspender la anestesia antes de terminar la operación, en especial si ésta es prolongada.

El metoxifluorano es el anestésico volátil que más se metaboliza, generando compuestos como éter, fluoruros orgánicos y ácido oxálico.

Indicaciones y dosis

El metoxifluorano es excelente analgésico, incluso en valores subanestésicos y durante la recuperación, debido en parte a su lenta eliminación, lo que hace que también ésta sea prolongada. La concentración para inducir la anestesia debe ser 3%, sostenida entre 0.5 y 1.5%; o si se desea obtener analgesia sin anestesiar al paciente, se usa en concentraciones de 0.2 a 0.4%. En concentraciones de 3 o 4% produce paro respiratorio.

Resulta ser un agente no muy satisfactorio para grandes especies, pero es útil para anestesiar perros y gatos.

Perros: para determinar la profundidad de la anestesia no se usan los signos convencionales, ya que en el perro, los reflejos pedal y palpebral desaparecen muy rápido.

Caballos: a veces hay movimiento de orejas y el reflejo palpebral es muy débil durante el plano quirúrgico. Por esto es necesario basarse en la frecuencia respiratoria, el pulso y el grado de actividad refleja para determinar la profundidad de la anestesia. Casi nunca se le utiliza en equinos porque la recuperación y el control de la profundidad de la anestesia son difíciles. El caballo se recupera de la anestesia por lo general en un periodo de 30 min o 1 h después de que se suspendió la administración del metoxifluorano, pero si la operación es prolongada dicha recuperación puede durar hasta 4 h, con el consiguiente riesgo de congestión hipostática y edema pulmonar. Por esto es aconsejable suspender la anestesia entre 15 y 20 min antes de terminar la operación.

Efectos adversos

En sistema cardiovascular. El metoxifluorano reduce ligeramente la presión arterial y el gasto cardiaco; sin embargo, durante la anestesia profunda el gasto cardiaco disminuye entre 25 y 40% por depresión directa del miocardio. Esto hace que la presión arterial descienda de manera considerable; empero, algunos autores sostienen que la presión sanguínea es consecuencia del decremento de la resistencia periférica y no de los efectos directos del anestésico sobre el corazón. Por ejemplo, en el caballo la frecuencia cardiaca no cambia notablemente durante la anestesia; no obstante, sensibiliza el miocardio a las catecolaminas, pero en menor grado que el halotano.

En el perro se han detectado arritmias potenciales letales al combinar metoxifluorano con adrenalina; en los caballos se conocen casos de arritmias multifocales y paros cardiacos súbitos cuando las concentraciones alveolares se encuentran altas. La depresión cardiovascular se incrementa conforme se profundiza la anestesia.

En aparato respiratorio. Los efectos que produce el metoxifluorano sobre el aparato respiratorio son similares a los que genera el halotano. Se observa una depresión respiratoria progresiva que hace necesaria la asistencia respiratoria en los planos profundos de la anestesia. Este efecto es muy evidente en los caballos; muchas veces la respiración se vuelve muy irregular.

El metoxifluorano no estimula las secreciones bronquiales ni salivales ni irrita la mucosa respiratoria.

En hígado y riñón. El fluoruro orgánico producido durante su metabolismo provoca diabetes insípida nefrógena, que se caracteriza por falta de respuesta a la vasopresina, poliuria, deshidratación, sed, hiperosmolaridad del plasma, retención de nitrógeno y ácido úrico. Se sospecha que es causada por estos metabolitos, que a su vez se mezclan en parte con ácido glucurónico.

En contadas ocasiones ocurre reducción del flujo sanguíneo renal o la resistencia vascular del riñón está

aumentada, pero hay diuresis diluida después de la operación, lo cual da lugar a hemoconcentración con nitrógeno ureico (BUN) elevado e hipernatremia en algunos casos. Este efecto puede ocasionar en raras ocasiones insuficiencia renal y muerte, debidas quizá al ion fluoruro que a su vez provoca un estado refractario de los túbulos distales de la nefrona a la hormona antidiurética. Además, las altas concentraciones del anestésico, la anestesia prolongada y la obesidad son factores predisponentes.

El metoxifluorano causa a veces necrosis hepática, sobre todo en caso de lesiones previas; además, facilita los efectos hepatotóxicos de los derivados esteroideos y fenotiazínicos. En los perros se ha observado degeneración hidrópica reversible de los hepatocitos.

En músculo esquelético y liso. Produce buena relajación muscular por bloqueo espinal, similar a la que se logra con el éter, aunque la actividad peristáltica y el tono del músculo liso de las vías gastrointestinales se ven disminuidos. Deprime poco o nada el movimiento uterino, pero reduce el sangrado en cesáreas, con la desventaja de que cruza la barrera placentaria y deprime al feto.

Interacciones

Se acostumbra inducir al animal con un barbitúrico de acción ultracorta, como tiopental sódico, tiamilal sódico o metohexital, para poder hacer la intubación endotraqueal y después administrar el metoxifluorano como anestésico de mantenimiento.

Si se tranquiliza previamente al paciente se reduce tanto la dosis de metoxifluorano como la de los barbitúricos; igualmente, se aconseja la premedicación con atropina, excepto en el caballo, en cuyo caso no es común el uso de ésta.

En el caso exclusivo del metoxifluorano la inducción puede lograrse también con neuroleptoanalgesia, con anestesia disociativa o esteroidea.

Es muy útil en las operaciones cesáreas, pues disminuye la irrigación del miometrio, y en cirugía ortopédica ha dado magníficos resultados gracias a su potencia, a la buena relajación muscular que propicia y a la calidad analgésica adecuada y prolongada que proporciona.

El metoxifluorano no debe usarse en pacientes que están en tratamiento con tetraciclinas, ya que dicha combinación se ha asociado con insuficiencias renales.

Al utilizarse en grandes especies se recomienda la inducción anestésica con tiopental sódico, tiamilal sódico o hetohexital para permitir la intubación endotraqueal y mantener la anestesia con metoxifluorano. Puede también aplicarse maleato de acetilpromacina por vía intravenosa. Diez minutos después, por la misma vía se administra tiamilal sódico al 5% (1.2 a 1.7 g/500 kg de peso) para la inducción.

Frecuentemente el metoxifluorano se combina con óxido nitroso en oxígeno para obtener mejor analgesia en valores anestésicos menos profundos y con menor depresión respiratoria y cardiovascular, aunque esta mezcla es más inflamable.

Enfluorano

El enfluorano (etrano) (fig. 32-3) es un líquido claro, incoloro, no inflamable, de olor ligeramente dulce similar al del éter, no irritante y estable. Estructuralmente se parece al metoxifluorano, pero sus características físicas se relacionan más con el halotano; tiene peso específico de 1.519 y peso molecular de 184 Da. No reacciona con la cal sodada ni corroe los metales. Su punto de ebullición es entre 56.6 y 57.5°C y su presión de vapor a 20°C es de 174.5 mmHg; a 36°C es de 345.2, por lo que es fácil volatilizarlo.

Farmacocinética

Sólo se metaboliza entre 2 y 2.4%, de lo que apenas 20% son metabolitos fluorados. Los valores séricos de fluoruro son menores que cuando se utiliza metoxifluorano.

El enfluorano se elimina cuatro veces más rápidamente que el metoxifluorano. Induce anestesia con mayor rapidez y produce mejor relajación muscular y analgesia que el halotano. La concentración alveolar mínima es alta; equivale a 1.7% en oxígeno y a 0.6% si se mezcla con 70% de óxido nitroso.

Debido a su alta volatilidad, baja solubilidad y a su CAM más o menos alta, es menos controlable que el halotano, pero los cambios de profundidad se logran más fácilmente que con éste. Alrededor de 98% del anestésico se elimina por los pulmones.

Indicaciones y dosis

La inducción y la recuperación de la anestesia con este gas son rápidas gracias a su coeficiente de partición aceite-agua de 120 y a su solubilidad en sangre de 1.9. El tiempo de recuperación es similar o menor que el del halotano y cuatro veces menor que el del metoxifluo-

Fig. 32-3. Fórmula estructural del enfluorano.

rano. Sólo es más lento que el isofluorano; sin embargo, el animal se levanta tambaleante y es necesario ayudarlo, pues se presentan temblores musculares especialmente fuertes, debido quizá a un efecto residual excitatorio central, por anestesia de las vías inhibitorias.

En virtud de su mínima biotransformación, no se le ha relacionado con toxicidad hepática o renal, además de que su recuperación es muy rápida; sin embargo, el temblor posoperatorio, sobre todo en los equinos, ha limitado su uso en grado considerable.

Se ha usado el enfluorano en operaciones abdominales con respiración espontánea y no causa taquipnea tan marcada como el halotano.

Se recomienda para pacientes con daño renal, recién nacidos (el anestésico casi no requiere metabolismo hepático), cuando se necesita una recuperación rápida y para pacientes en los que no puede proporcionarse halotano o metoxifluorano.

Efectos adversos

En sistema cardiovascular. El enfluorano causa pocos cambios cardiovasculares; durante la inducción se nota una hipotensión pasajera que volverá a bajar solamente cuando se sobredosifique, caso en el cual la hipotensión es más fuerte que la que produce el halotano.

Es posible detectar una leve reducción del gasto cardiaco por inotropismo negativo dependiente de la dosis y ligado a la movilización del Ca^{2+} en el miocardio.

Por otro lado, se ha postulado que el enfluorano, como el halotano, sensibiliza el miocardio a las catecolaminas, aunque se afirma también lo contrario, y que el enfluorano produce menos arritmias que el halotano; también aumenta las perfusiones muscular y cutánea.

En aparato respiratorio. El enfluorano se comporta en los caballos como un depresor respiratorio potente, aunque no causa secreciones bronquiales excesivas en el plano profundo de la anestesia. Produce taquipnea superficial con reducción del volumen tidal, por lo que se debe asistir al paciente. A pesar de esto, se le ha descrito como un agente de poca influencia en el aparato respiratorio.

En sistema nervioso central. El enfluorano estimula ciertas áreas del SNC, lo que se manifiesta por un incremento en la actividad eléctrica en el electroencefalograma con descargas como las de una crisis epileptiforme, efectos que se acentúan a medida que se profundiza la anestesia. Esto da lugar a paroxismos tónico-clónicos y a movimientos de torsión muscular en algunos pacientes.

Las concentraciones mayores de 2.6 a 3.2% producen convulsiones en los caballos no premedicados; por esto, el enfluorano no debe usarse como agente inductor.

En hígado y riñón. Aparentemente, el enfluorano no produce cambios significativos en las funciones renal y hepática, aunque esto no es definitivo y se requieren más evaluaciones para poder asegurarlo.

En músculo esquelético. Produce mayor relajación que el halotano y el metoxifluorano, debido posiblemente a un efecto directo sobre la placa neuromuscular.

Interacciones

Para evitar las convulsiones se recomienda inducir la anestesia con barbitúricos de acción ultracorta.

Los relajantes musculares competitivos como la D-tubocurarina acentúan sus efectos con el enfluorano, produciendo un bloqueo que no cede con la neostigmina; esto puede ser fatal.

Una anestesia general satisfactoria se logra con enfluorano al 1.5 a 2.0% mezclado 1:1 con óxido nitroso y oxígeno.

Aunque no se recomienda, la inducción se logra con concentraciones de 2 a 5% con oxígeno u óxido nitroso más oxígeno (1:1); para mantener la anestesia se utiliza enfluorano del 1 al 4%, aunque causa apnea incluso con menos de 4% si el paciente está premedicado, además de que produce efectos convulsivos.

Isofluorano

El isofluorano (forano) es el anestésico volátil más nuevo; es isómero del enfluorano y, por tanto, son similares (fig. 32-4). Es un líquido incoloro con olor parecido al del éter. Es potente, no irritante y de efecto rápido; es el más estable de los anestésicos volátiles y no es inflamable. No reacciona con la cal sodada ni con los metales.

Su peso molecular es de 184, su punto de ebullición es de 48.5°C y su presión de vapor a 20°C es de 250 a 261 mmHg. La concentración de vapor aproximada a 20°C es de 33%. Es el anestésico volátil menos soluble en sangre; su coeficiente de solubilidad es de 1.4 en dicho líquido y de 98.99 en aceite. Su potencia se encuentra entre la del halotano y la del enfluorano. Hay que volatilizarlo con un vaporizador de precisión fuera del circuito ventilatorio del paciente.

```
     F   H       F
     |   |       |
F ── C ─ C ─ O ─ C ─ H
     |   |       |
     F   Cl      F
```

Fig. 32-4. Fórmula estructural del isofluorano.

Farmacocinética

El isofluorano produce sus efectos y se elimina rápidamente. Se ha dicho que no se biotransforma en algunos animales y aunque no existen evidencias, se cree que sí lo hace, aunque en menor proporción que otros anestésicos halogenados. La excreción de fluoruros es mínima debido a la estabilidad del grupo trifluorometilo, que es muy resistente a la biotransformación.

Su alta volatilidad y su baja solubilidad sanguínea hacen del isofluorano el anestésico de más rápida y suave inducción y recuperación, además de que permite controlar fácilmente la profundidad de la anestesia. Se elimina 6.25 veces más rápido que el metoxifluorano.

Indicaciones y dosis

Los animales se recuperan suavemente y tienen excelente coordinación muscular al ponerse de pie. Este agente salió al mercado en 1981, y desde entonces es una de las mejores alternativas porque se biotransforma menos que otros anestésicos y, por tanto, no es hepatotóxico ni nefrotóxico; además, en los equinos produce una recuperación lenta y suave, sin temblores ni forcejeos. Se considera el mejor anestésico volátil para caballos. La concentración para inducción es de 3-5%, y la de mantenimiento es de 1.2-3.5 por ciento.

Efectos adversos

En sistema cardiovascular. El isofluorano, como el enfluorano, deprime levemente el miocardio; en los caballos deprime de manera paulatina el sistema cardiovascular, por lo que a medida que se incrementa la concentración alveolar, disminuyen la presión arterial y el gasto cardiaco. Se piensa que la hipotensión se debe a descenso de la resistencia periférica causado por la vasodilatación muscular y cutánea.

El isofluorano no sensibiliza el miocardio a las catecolaminas, por lo que las pocas arritmias que se presentan son de tipo auricular.

En aparato respiratorio. El isofluorano es un depresor respiratorio muy potente, igual o más que el enfluorano y el halotano en dosis equivalentes. Al aumentar la dosis de isofluorano se deprime la ventilación y disminuye la frecuencia respiratoria, a diferencia de lo que ocurre en el caso del enfluorano, en el que la respiración se mantiene relativamente constante.

En hígado y riñón. Las investigaciones a la fecha señalan que no es hepatotóxico ni nefrotóxico.

En músculo esquelético. Cuando la anestesia es profunda hay buena relajación muscular, pero si se exceden los niveles de inducción este agente produce, como el enfluorano, tetania y temblores musculares.

Cloroformo

El cloroformo es un líquido incoloro de olor dulce. Su punto de ebullición es de 61°C y su presión de vapor a 20°C alcanza 150 mmHg. Su coeficiente de solubilidad aceite/gas es de 275 y se le considera un agente inhalado potente pero demasiado tóxico (fig. 32-5). Es fotosensible y se descompone en varios compuestos, según sea el tipo de reacción; destacan entre ellos cloruro sódico, fumarato sódico, monóxido de carbono y fosgeno. Este último es el más tóxico, pues irrita la mucosa respiratoria.

El cloroformo debe envasarse en botellas color ámbar, almacenarse en un lugar fresco, y se le puede agregar 1% de alcohol etílico para aumentar su estabilidad y para convertir el fosgeno en carbonato dietílico, que es un compuesto atóxico. En el producto final pueden encontrarse contaminantes como ácido clorhídrico, acetona, halógenos libres, cloruro de etilo, aldehídos y otros peróxidos. El cloroformo no es inflamable.

Farmacocinética

El cloroformo es muy soluble en sangre (coeficiente = 10.3), por lo que tanto la inducción de la anestesia como la recuperación son lentas; no obstante, la potencia del anestésico es considerable. La mayor parte del cloroformo inhalado se elimina sin modificación por vía pulmonar, de manera tal que después de 60 min se elimina por completo; finalmente, una pequeña parte se descompone en ácido clorhídrico y un carbohidrato residual.

Indicaciones y dosis

Debido a su toxicidad y a la existencia de anestésicos inhalados más seguros, no se justifica su uso en la actualidad, excepto para eutanasia. Si por alguna razón se utiliza, la cirugía debe llevarse a cabo en un tiempo no mayor a 20 min, y administrando no más de 2.25% de cloroformo en oxígeno puro y con un buen sistema de

Cl
|
H—C—Cl
|
Cl

Fig. 32-5. Fórmula estructural del cloroformo.

retención de CO_2; de otra manera, el cloroformo carece de uso práctico en la actualidad. Su CAM es de 0.37% y su relación sangre/gas es de 9.1. Preferentemente se administra a grandes especies debido a su potencia.

Efectos adversos

Es notable su capacidad de deprimir el miocardio, el centro respiratorio y el centro vasomotor.

En sistema cardiovascular. El cloroformo deprime el músculo cardiaco, el músculo liso de los vasos periféricos y el tejido conductor; todo esto causa una depresión general de la circulación, que se acompaña de un reflejo depresor también sobre el centro vagal y vasomotor central, con la consiguiente hipoxia, que agrava aún más la integridad cardiaca del paciente.

Se sabe que las concentraciones altas de cloroformo pueden causar paro cardiaco, en especial si el paciente se encuentra premedicado con relajantes musculares. La causa parece ser estimulación de fibras aferentes del vago. El cloroformo provoca además fibrilación ventricular, porque sensibiliza el miocardio al efecto de las catecolaminas, produciendo inicialmente arritmias o excitación refleja de los nervios simpáticos del corazón, y porque estimula las terminaciones aferentes del vago en el aparato respiratorio. Esto inicia pronto irregularidades del tipo de extrasístoles ventriculares multifocales, de tal manera que en los casos fatales observados, el corazón deja de latir antes de que cese la respiración. Aunque no se eviten por completo las arritmias cardiacas, pueden disminuirse administrando antes atropina.

Si las irregularidades cardiacas no se presentan, la presión sanguínea se ve poco afectada.

En aparato respiratorio. Por su potencia, el cloroformo deprime notablemente la respiración, efecto que logra por acción directa sobre el centro respiratorio. Si hay fosgeno en el cloroformo, la irritación del árbol respiratorio origina taquipnea refleja y la anestesia se profundiza hasta niveles demasiado peligrosos. Ocurre un aumento reflejo de la respiración debido a la inquietud del animal durante la inducción. Sin embargo, ya establecida la anestesia se manifiesta el efecto depresor sobre el centro respiratorio.

En hígado y riñón. Invariablemente habrá un grado de necrosis hepática posanestésica con el uso de cloroformo, aunque ésta sea mínima si se utiliza menos de 2.25% y un sistema bien controlado de oxigenación. De cualquier modo, es pertinente puntualizar que como una anestesia tan idealmente oxigenada es difícil, la regla es que siempre se presenta necrosis hepática. Aún más, es bien conocido el efecto de lesión hepática grave 24-48 h después de la anestesia, con consecuencias a menudo fatales. Si el paciente sobrevive habrá ictericia de gravedad variable. En hembras preñadas ocurre necrosis intensa, tanto del hígado materno como de la placenta. En casos de cesárea es útil, ya que no afecta la viabilidad de los productos. La hipoxia agrava los efectos dañinos del cloroformo, por lo que su uso está contraindicado en enfermos con anemia intensa.

Las lesiones diferidas también se presentan en riñón y aun en corazón, donde se aprecia necrosis tubular y degeneración grasa, respectivamente. Estos efectos son más evidentes en individuos desnutridos o en ayuno prolongado.

En músculo esquelético. El cloroformo es un buen relajante muscular.

$$CH_3—CH_2—O—CH_2—CH_3$$

Fig. 32-6. Fórmula estructural del éter.

Éter

La fórmula estructural del éter aparece en la figura 32-6. Es un líquido incoloro, extremadamente volátil, con presión de vapor de 442 a 20°C y punto de ebullición de 37°C. Su olor es característico e irritante y es soluble en sangre (coeficiente aproximado de 12) y en grasa. Es inestable y forma peróxidos que al mezclarse con el aire estallan, además de ser tóxico e irritante para el árbol respiratorio. Todas las mezclas de aire y éter o éter y oxígeno son explosivas. En el cuadro 32-1 se presentan los límites explosivos de algunos gases.

El éter es un anestésico seguro para el paciente, y aunque se conoce desde 1540 (Valerius Cordus), se le usó de manera sistemática en todo el mundo desde 1840 hasta 1956, cuando se introdujo el halotano. Quizá la razón más importante por la que ya no se usa es su carácter explosivo y, en segundo término, por la irritación respiratoria y la salivación que produce. Es tan explosivo, que la chispa que libera el uso de ropa de material sintético puede originar la explosión. Además de esto, no puede dejarse en el

Cuadro 32-1. Valores más bajos a los que algunos anestésicos explotan en presencia de fuego o una chispa

Anestésico	% en aire	% en oxígeno
Ciclopropano	2.4	2.5
Éter	1.8	2.1
Cloroformo	No explosivo	–
Halotano	No explosivo	–
Metoxifluorano	7.0	5.4

vaporizador si se quiere evitar la formación de peróxidos. Se debe almacenar en frascos metálicos con tapa de cobre, o de cualquier otro metal que sea afín con el O_2 o de color ámbar bien sellados y almacenarse a temperaturas de 10 a 15°C, para evitar la oxidación de éter y la consecuente formación de peróxidos.

Indicaciones y dosis

El éter tiene un largo historial como agente anestésico seguro, potente, excelente analgésico e inductor de adecuada relajación muscular; además, es económico, no es hepatotóxico ni altera la hemostasis cardiovascular. Sin embargo, es explosivo, inflamable y lento para cambiar de plano anestésico; a pesar de todo, se recomienda su uso con las medidas de seguridad pertinentes, sobre todo en los casos en que el costo de la anestesia sea un factor limitante.

Se vaporiza con facilidad, por lo que no requiere sistemas complicados. Se puede inducir la anestesia con concentraciones de 10 a 40% y se mantiene con concentraciones de 5 a 10 por ciento.

Si se maneja con precaución es uno de los agentes más seguros para el paciente, y si se mantiene un criterio abierto puede ser superior a otros anestésicos; para ejemplificar esto, en el cuadro 32-2 se compara el éter con el halotano.

Efectos adversos

En aparato respiratorio. A diferencia de otros agentes inhalados, el éter aumenta al principio la ventilación del paciente por la irritación que produce en el árbol respiratorio. Posiblemente estimule también el centro respiratorio, debido a una acumulación de iones hidrógeno.

En sistema cardiovascular. Éstos son casi nulos, incluso en niveles profundos de anestesia. Inicialmente se puede detectar aumento de la frecuencia cardiaca y decremento de la fuerza de contracción, que se acentúa al profundizarse la anestesia.

La estabilidad del lecho capilar y la estimulación cardiaca se deben a los efectos simpáticos del éter y a la liberación de catecolaminas. De hecho, se sabe que de no liberarse catecolaminas el éter deprimiría intensamente el miocardio. Sin embargo, en condiciones normales no induce arritmias ni predispone al corazón al efecto arrítmico que producen las catecolaminas. En planos profundos el éter, como la mayoría de los anestésicos, disminuye las respuestas reflejas del lecho capilar al choque hemorrágico.

Metabólicos endocrinos. El éter es el anestésico que más efectos de esta índole tiene; aumenta los valores de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) y, por ello, de todos los corticoides suprarrenales; favorece la liberación de catecolaminas; con esto será movilizado el glucógeno hepático y habrá mayor cantidad de glucosa disponible en la circulación, además de que aumentan los lactatos y el piruvato. Por otra parte, habrá una ligera acidosis, en parte por el lactato circulante y en parte por el aumento de H^+ en sangre; esto hace que el éter sea poco recomendable en animales con acidosis metabólica de otra índole.

En hígado y riñón. A pesar de que hay un ligero descenso de la actividad hepática y depresión del glucógeno, estos efectos no tienen relevancia clínica. También se deprime la función renal y se observa retención de Na^+, lo cual se debe a decremento de la perfusión y la liberación de hormona antidiurética hipofisaria (ADH).

En músculo esquelético y útero. Se sabe que el éter produce la mejor relajación muscular entre todos los anestésicos, lo cual se debe tanto a depresión central en la corteza como a un efecto en la motoneurona. El útero queda igualmente relajado con el éter, pero como éste atraviesa la barrera placentaria, no se recomienda como primer opción en las cesáreas.

Cuadro 32-2. Comparación de las cualidades anestésicas del éter y el halotano

Sitio/función	Gas anestésico	
	Éter	**Halotano**
Vías respiratorias altas	No irritante	No irritante
Vías respiratorias en general	Irritante	No irritante
Explosivo	Sí	No
Respiración	Aumenta	Disminuye
Presión arterial	Sin cambio	Depresión de hasta 30%
Gasto cardiaco	Poco cambio	Reducido
Hígado	Sin efecto o reversible	Más tóxico
Efectos paradójicos	Casi nulos	Hipertermia maligna
Riñón	Efectos reversibles	Efectos reversibles
Efectos en el personal de quirófano	Ninguno	Abortos, suicidios, teratogénesis

Interacciones

El éter se ha utilizado mezclado con otros agentes, como los halogenados, para lograr una relajación ideal; sin embargo, debe dosificarse con extremo cuidado con relajantes musculares, ya que el éter aumenta la duración y el efecto de dichos agentes, hasta llega a causar probablemente paro respiratorio por parálisis flácida.

Ciclopropano

Este agente se ha utilizado en la anestesia humana desde 1882 y fue sintetizado en Alemania por A. von Freund. La información en veterinaria data desde 1929; sin embargo, no es de uso amplio debido a que es muy explosivo, casi tanto como el éter (fig. 32-7).

Es un gas incoloro de olor suave, poco perceptible y no irritante. Al mezclarse con el aire o con oxígeno (2.4 y 2.5%, respectivamente), se requiere sólo una chispa para causar la explosión. El ciclopropano es un agente potente y sólo se le utiliza en aparatos de anestesia de circuito cerrado. Tiene punto de ebullición de −32.89°C y su densidad relativa, con respecto al aire, es de 1.46. Debido a su solubilidad en sangre (coeficiente de 0.41 para sangre/gas) se le considera un anestésico de acción rápida y fácil para cambiar el plano quirúrgico.

El ciclopropano requiere una CAM de 9.20 a 17.5%, dependiendo del criterio del médico y de la especie.

Efectos adversos

En aparato respiratorio. Este agente induce poca depresión de la actividad respiratoria comparado con otros gases anestésicos. No obstante, la depresión depende de la dosis, y si se profundiza la anestesia, se manifiesta una obvia disminución del volumen tidal con taquipnea superficial. Si se presenta esta situación se debe aplicar ventilación artificial al paciente. Aunque aún no se demuestra en animales que el ciclopropano sea un agente broncoconstrictor, se debe evitar su uso en pacientes asmáticos.

En sistema cardiovascular. A diferencia de los demás agentes inhalados, este anestésico tiene un efecto presor, el cual se debe principalmente a un estímulo inotrópico positivo, a la vasoconstricción del lecho capilar periférico y a la activación del sistema simpático suprarenal, que hace más evidentes los efectos presores por la liberación de catecolaminas. Rara vez se presentan arritmias cardiacas con bajas concentraciones, y en caso de haberlas, son de poca importancia fisiológica y se refieren sobre todo a alteraciones en el ritmo atrioventricular o extrasístoles ventriculares. Las arritmias están relacionadas con valores elevados de ciclopropano y acumulación de CO_2.

En hígado y riñón. Las alteraciones que el ciclopropano induce en estos órganos son muy leves y no se manifiestan aun con la existencia de lesiones previas. Aparte de un decremento en el flujo del sistema porta y del riego hepático, sólo se ha visto disminución del glucógeno en este órgano, lo cual coincide con el incremento plasmático de la glucosa. Es probable que este efecto se deba en gran parte a la acción de las catecolaminas liberadas por el ciclopropano.

En útero y músculo liso intestinal. En concentraciones normales, el ciclopropano parece no tener efectos en el útero; sin embargo, en niveles anestésicos profundos se nota un descenso del tono del miometrio. Por el contrario, el tono intestinal aumenta con este agente.

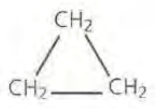


Fig. 32-7. Fórmula estructural del ciclopropano.

Indicaciones y dosis

Si se tienen las debidas precauciones para eliminar la electricidad estática en la sala de operaciones y se evita el uso de instrumentos como el electrocauterio, se puede utilizar este anestésico con el mejor margen de seguridad para el paciente de todos los anestésicos. Sin embargo, las medidas de seguridad no siempre funcionan y la explosión del ciclopropano es muy violenta. Se puede inducir a los pacientes con concentraciones de 20 a 25% de O_2 durante menos de 5 min. Posteriormente se mantendrá la anestesia con concentraciones de 10 a 15% y nunca más de este último valor si se quiere evitar la presentación de arritmias. En los casos en que se requiera el uso de ciclopropano, se debe tener presente que, además de su volatilidad, aumenta el sangrado capilar por su efecto presor, e induce náusea, vómito y delirio durante la recuperación. Sin embargo, a pesar de ser costoso se le puede utilizar en pacientes con problemas cardiovasculares. Es buen analgésico y produce una relajación muscular aceptable.

Está indicado en la anestesia de animales pequeños, rumiantes, cerdos y caballos.

Interacciones

Las acciones presoras se tornan depresoras si se premedicó con un analgésico del tipo de los narcóticos (fentanil, meperidina, etc.).

Óxido nitroso

El óxido nitroso (N_2O) está íntimamente ligado a la historia de la anestesia; en 1879 Bert describió la forma de utilizarlo racionalmente en el ser humano.

Es un gas incoloro e inodoro o de olor ligeramente dulce; su presión de vapor equivale a 50 atmósferas y se encuentra envasado como líquido. Es más pesado que el aire. Al vaporizarse enfría el contenedor donde se encuentre y forma escarcha en sus paredes. Su coeficiente de solubilidad sangre/gas es el más bajo de los anestésicos, de 0.47 a 37°C, por lo que la inducción y la recuperación serán rápidas; sin embargo, es el anestésico menos potente y es inútil para la cirugía.

No es inflamable, pero es capaz de mantener el fuego, debido al oxígeno de su molécula; éste no puede ser asimilado por células animales o vegetales.

Farmacocinética

Parece ser que el N_2O no se biotransforma y es excretado por vía pulmonar.

Indicaciones y dosis

Debido a que este fármaco es poco soluble en sangre, logra su efecto de manera rápida; sin embargo, en virtud de su baja potencia, sólo se llega a planos superficiales de anestesia, como el delirio. Se requeriría 80% de N_2O para lograr anestesia quirúrgica ligera, lo cual resulta incompatible con la oxigenación del paciente. Su CAM se ha calculado teóricamente en 101 o 188%, por lo que resulta evidente que este gas debe combinarse siempre con otros anestésicos, o bien utilizarse como anestésico de mantenimiento a razón de 60 a 70% de óxido nitroso (nunca más de esta concentración) y 30 a 40% de oxígeno en un circuito que retenga en forma óptima el CO_2. No es eficaz para inducir la anestesia, pero se puede utilizar en circuito cerrado, a razón de 64% de N_2O y 35% de O_2 para mantenimiento, siempre y cuando se evite la hipercapnia. Se puede combinar un anestésico halogenado con N_2O para aumentar la presión sanguínea y disminuir el costo de la anestesia, aun con buena analgesia.

En los animales débiles o viejos, el porcentaje de mantenimiento se puede reducir a 50% de N_2O y 50% de O_2. Al finalizar la anestesia se debe disminuir gradualmente el óxido nitroso para evitar el edema pulmonar.

Efectos adversos

En sistema cardiovascular. Aunque puede deprimir ligeramente el miocardio, sólo lo hace en valores de 80%, no utilizados de manera habitual. De hecho, el óxido nitroso aumenta la sensibilidad del lecho capilar a las catecolaminas, por lo que se ha utilizado junto con halotano, con la cual se evita el descenso de la presión sanguínea por el aumento de la resistencia periférica.

Analgesia y otros efectos. El óxido nitroso no logra relajación muscular y no altera el funcionamiento hepático ni renal, pero se ha demostrado que la exposición prolongada a este agente deprime la médula ósea. Sin embargo, la administración de 20 a 35% de óxido nitroso produce magnífica analgesia, por lo que se le ha utilizado en pacientes conscientes para procedimiento rápido.

Interacciones

Como los niveles anestésicos son imprácticos, pues interfieren en la oxigenación, se han experimentado concentraciones de 50% que complementen a otro anestésico, por ejemplo, pentobarbital, pentotal o algún otro agente inhalado. Dichos porcentajes incrementan el volumen tidal; sin embargo, algunas veces, al combinarse N_2O con pentotal disminuye la sensibilidad del centro respiratorio al CO_2, con la consecuente disminución del volumen-minuto.

Además, se puede inducir con un barbitúrico, intubar al animal y mantener la anestesia con óxido nitroso, profundizando con la administración de halotano y sin variar el porcentaje de óxido nitroso.

33

Introducción a los barbitúricos

Este capítulo comprende:

- **Conceptos generales**
- **Propiedades fisicoquímicas**
- **Farmacodinámica**
  - Acción anestésica local
  - Transmisión química en las uniones sinápticas
  - Sinapsis central
  - Efectos en el SNC
  - Sueño
  - Hiperalgesia
  - Acción anticonvulsiva
  - Aparato respiratorio
  - Sistema cardiovascular
  - Vías gastrointestinales
  - Riñón y útero
- **Farmacocinética**
- **Excreción**
- **Indicaciones y usos**
- **Efectos adversos**
- **Tratamiento de los efectos adversos**
- **Interacciones**

Conceptos generales

Fue Elshots quien llevó a cabo el primer intento real de inducir anestesia por vía IV. En 1665 inyectó un opiáceo a un paciente para producir insensibilidad. La primera monografía sobre el tema apareció en 1875. Su autor fue el investigador francés Oré, quien produjo anestesia general en seres humanos mediante una inyección por vía IV de hidrato de cloral. El procedimiento resultó ser peligroso, pues se produjeron varias muertes durante el periodo posoperatorio. Debido a ello, el uso de la anestesia por vía IV no se popularizó sino hasta 1930, cuando se introdujeron los barbitúricos de acción ultracorta. Esta última fecha señala el inicio de la "revolución de los barbitúricos", que cuando se utilizaron en pequeñas especies mejoraron notablemente el control de la anestesia.

Los primeros barbitúricos tardaban en surtir efecto y la recuperación era lenta, razones que dificultaban la utilización de estas sustancias. El primer anestésico intravenoso práctico fue el hexobarbital, barbitúrico de efecto hipnótico muy rápido, el que pronto fue desplazado por el tiopental, introducido por Lundy en 1935.

En el cuadro 33-1 se presentan los nombres y estructuras de los barbitúricos más comunes usados en la actualidad.

Propiedades fisicoquímicas

El ácido barbitúrico (malonil-urea) es producto de la condensación del ácido malónico y la urea. Adolph Von Baeyer lo produjo por primera vez en 1864. Los ureidos formados a partir de la combinación de la urea con diferentes ácidos orgánicos comprenden gran número de agentes que actúan centralmente y se clasifican en dos grupos: *monoureidos* y *diureidos*. Los monoureidos (monocilureas) son compuestos en los cuales sólo un grupo amino de la urea se encuentra condensado con un grupo carboxilo, e incluyen varios hipnóticos débiles, como el carbamol. Algunos ácidos, como el ácido malónico (con dos grupos carboxilo) pueden reaccionar con la urea para formar diureidos cíclicos como el ácido barbitúrico. El proceso se ilustra en la figura 33-1.

Los derivados del ácido barbitúrico no se disuelven con facilidad en agua pero sí en solventes no polares como cloroformo, aceite, etc. Las sales sódicas de los barbitúricos sí se disuelven en agua, formando soluciones alcalinas inestables con pH entre 9 y 10.

Todos los barbitúricos pueden existir en dos formas isoméricas: lactam (ceto) y lactim (enol). La forma lactim se disocia libremente y la molécula adopta las propiedades de un ácido débil. La formación de sal sólo ocurre en la configuración lactim. La conversión de los derivados del ácido barbitúrico en sales hidro-

Cuadro 33-1. Nombres y estructuras de los barbitúricos más comunes

Barbitúrico	R1	R2	R3	X
Amobarbital	Etilo	Isopentilo	H	O
Aprobarbital	Alilo	Isopropilo	H	O
Barbital	Etilo	Etilo	H	O
Butabarbital	Etilo	Secbutilo	H	O
Hexobarbital	Metilo	1-ciclohexen-1-ilo	CH_3	O
Mefobarbital	Etilo	Fenilo	CH_3	O
Metarbital	Etilo	Etilo	CH_3	O
Metohexital	Alilo	1-metil-2-pentinilo	CH_3	O
Pentobarbital	Etilo	1-metilbutilo	H	O
Fenobarbital	Etilo	Fenilo	H	O
Probarbital	Etilo	Isopropilo	H	O
Secobarbital	Alilo	1-metilbutilo	H	O
Talbutal	Alilo	Secbutilo	H	O
Tiamilal	Alilo	1-metilbutilo	H	S
Tiopental	Etilo	1-metilbutilo	H	S
Kemital	Alilo	Ciclohexenilo	H	S

Urea + ácido malónico

Ácido barbitúrico + agua (malonilurea)

$+ 2H_2O$

Diureido cíclico

Fig. 33-1. Síntesis de los diureidos cíclicos.

solubles ha hecho posible su aplicación por vía IV. Se han descubierto y sintetizado cientos de derivados del ácido barbitúrico, pero sólo unos pocos han aprobado las estrictas pruebas clínicas. A partir de los diferentes estudios farmacológicos de estos compuestos se han podido conocer ciertas relaciones entre su estructura química y la respuesta farmacológica. En el cuadro 33-2 se enumeran los diferentes barbitúricos, así como sus propiedades más importantes.

Algunas de las características más importantes de los barbitúricos son las siguientes:

- Para una actividad hipnótica eficaz, los átomos de hidrógeno del carbono 5 se deben reemplazar por grupos alquilo o arilo.
- Los radicales sustituidos en el carbono 5 deben tener un mínimo de cuatro y un máximo de nueve carbonos para obtener resultados terapéuticos óptimos.
- Los compuestos de cadena corta son más estables y por tanto su efecto es de mayor duración.
- Los compuestos de cadena larga se oxidan con mayor facilidad, por lo que su efecto es más breve.
- El reemplazo del átomo de oxígeno en el carbono 2 por azufre aumenta la potencia y acorta la duración del efecto del compuesto.
- Los barbitúricos en los cuales se ha reemplazado el oxígeno en el carbono 2 por azufre se denominan *tiobarbitúricos*. En la práctica común, al referirse a ambos grupos de compuestos, se hace la distinción entre ellos cuando es necesario, usando los términos *tiobarbitúricos* y *oxibarbitúricos*.

Farmacodinámica

Los barbitúricos deprimen de manera reversible la actividad de todos los tejidos excitables, aunque no todos

Cuadro 33-2. Características básicas de los barbitúricos más comunes

Compuesto	$S_{L/S}$	pKa	Inicio (min)	Duración (h)	Vida media (h)	Principal proceso de inactivación
Larga duración (fenobarbital)	3	7.3	10-20	12-24	8-12	Metabolismo
Duración intermedia (secobarbital, pentobarbital, amobarbital)	38	8	0.5-1	4.6	4-6	Metabolismo
Duración ultracorta (tiopental)	580	7.4	0.25	0.25-1	6.8	Metabolismo

se ven afectados a una misma dosis o concentración; p. ej., el SNC es extremadamente sensible, por lo que cuando se administran barbitúricos en dosis sedantes o hipnóticas casi no se afectan los músculos esqueléticos, cardiaco o liso. Por tanto, es posible que los efectos en los diferentes tejidos excitables no se deban a un mecanismo común. Sin embargo, es probable que la excitabilidad en cada tejido se deprima por una acción en la membrana.

A continuación se mencionan algunos de los efectos producidos por los barbitúricos a nivel celular y el mecanismo por el cual logran dicho efecto.

Acción anestésica local

Cuando los barbitúricos se aplican localmente a los nervios periféricos, éstos disminuyen la velocidad y amplitud del potencial de acción y se hace más lenta la conducción. Se ha afirmado que los barbitúricos disminuyen la capacidad de conducción transmembrana de Na^+ y K^+. A diferencia de las aminas, los barbitúricos no afectan la captación del Ca^{2+}. Los barbitúricos disminuyen la entrada de Na^+ y la salida de K^+ y aminoran el transporte activo y la actividad de la bomba de Na^+. Sin embargo, parece ser que el efecto más importante es el bloqueo en la formación reticular, dado que las neuronas de dicha estructura son en su mayor parte fibras pequeñas no mielinizadas. Las estructuras no mielinizadas y de diámetro pequeño son mucho más sensibles que los axones mielinizados.

Transmisión química en las uniones sinápticas

Por lo general, se ha considerado que la sinapsis es el sitio de acción de los compuestos hipnóticos. Más aún, la transmisión química en las uniones neuronales y neuroefectoras es mucho más sensible a la interferencia por los barbitúricos que la conducción en los nervios o fibras musculares.

Sinapsis central

Los barbitúricos afectan la sinapsis en diferentes formas, ya que deprimen el potencial excitatorio postsináptico, probablemente al estabilizar la membrana postsináptica, ya que el umbral para la estimulación eléctrica se encuentra elevado, aunque este fenómeno no ocurre con dosis anestésicas; con éstas, los barbitúricos sólo actúan al nivel presináptico, disminuyendo la cantidad de transmisor liberado. La tendencia de los barbitúricos a actuar de manera selectiva en las sinapsis sugiere que la actividad transmitida a través de las vías polisinápticas debe ser especialmente sensible a la depresión por barbitúricos. Los barbitúricos deprimen también de manera selectiva la transmisión en los ganglios sinápticos a una concentración tan baja que no afecta la conducción nerviosa, la unión neuromuscular y el músculo liso. Las dosis altas de barbitúricos reducen la salida de acetilcolina de las fibras estimuladas. Se ha observado que la depresión ganglionar es lo suficientemente pronunciada para que se detecten cambios clínicos y esto puede ser la causa, al menos en parte, del descenso de la presión arterial durante la administración por vía IV de oxibarbitúricos. De igual manera, los barbitúricos disminuyen la sensibilidad de la membrana postsináptica al efecto despolarizante de la acetilcolina, con lo cual se reduce la amplitud de la contracción muscular.

Efectos en el SNC

Los barbitúricos deprimen en diferentes grados el SNC, produciendo desde sedación ligera hasta un estado de coma. Este grado depende no sólo del barbitúrico, sino también de los siguientes factores: dosis, vía de administración, grado de excitabilidad del SNC, tiempo de administración y duración del efecto. Al producir anestesia, los barbitúricos deprimen la corteza cerebral, el tálamo y las áreas motoras y sensoriales del cerebro. Las fibras sensoriales son menos sensibles a estos efectos que las motoras, por lo que los barbitúricos son mejores hipnóticos que anestésicos. Aunque aún no es claro el mecanismo de acción celular de estos fármacos sobre el SNC, se sabe que la utilización de oxígeno por las áreas corticales del cerebro se ve más deprimida que cualquier otra región del SNC. Los barbitúricos ejercen una intensa acción sobre el sistema activador reticular del SNC, incapacitando a los animales para levantarse o mantener un estado de alerta. Durante la anestesia inducida con barbitúricos y otros depresores centrales disminuye la asimilación de oxígeno y aumenta la concentración de glucógeno y ATP en el cerebro. También se menciona que el sitio específico donde actúan los barbitúricos es el receptor del ácido γ-aminobutírico (GABA), con el cual forman el complejo $GABA_A$-receptor. Sin embargo, aún no es clara la forma en la que los barbitúricos regulan este receptor. El complejo $GABA_A$-receptor es un complejo oligométrico, que consta hasta de cinco subunidades glucoproteínicas que se reúnen para formar un canal de iones cloruro con un receptor $GABA_A$. La activación del complejo incrementa la conductancia de los cloruros en el canal iónico, con lo que aumenta el ingreso de cloruro, se hiperpolariza la neurona y disminuye la excitabilidad de la neurona postsináptica.

Sueño

Los oxibarbitúricos se emplean con más frecuencia para producir sueño. En la mayoría de los casos el sueño inducido por los barbitúricos se asemeja al sueño fisiológico.

Sin embargo, aquí se reduce el tiempo de la fase del sueño MOR (movimientos oculares rápidos) y se sabe que la disminución del sueño MOR puede ser nociva para la estabilidad psíquica del paciente. Después de una dosis hipnótica con barbitúricos, el mareo puede durar sólo unas horas. Sin embargo, la distorsión de la conducta y del juicio, así como la incapacidad de ejecutar ejercicios motores detallados, puede persistir por más tiempo.

Hiperalgesia

A diferencia de los anestésicos gaseosos y volátiles, los barbitúricos carecen de la capacidad de amortiguar el dolor, por lo que no se les clasifica como analgésicos. Aún más, en dosis pequeñas pueden incrementar la reacción a los estímulos dolorosos. Como se mencionó, las fibras pequeñas no mielinizadas son las más sensibles a los barbitúricos y éstos casi no afectan la conducción en fibras grandes.

Acción anticonvulsiva

En dosis anestésicas, la mayor parte de los barbitúricos que se usan en la clínica inhiben las convulsiones, como las causadas por intoxicación con estricnina, tétanos, epilepsia, etcétera.

Aparato respiratorio

Con la posible excepción del gato, en todos los mamíferos una dosis terapéutica de barbitúricos deprime moderadamente la respiración. Quizá debido al marcado efecto de bloqueo sobre la formación reticular que se presenta en el gato, éste reacciona de manera muy adversa a dichos fármacos. Las dosis altas de barbitúricos deprimen intensamente el centro respiratorio. La concentración sanguínea que inhibe al centro respiratorio es mucho menor que la que se requiere para alterar al corazón, por lo que cuando se presenta paro respiratorio hay que atenderlo primero, ya que el corazón continúa funcionando durante un breve periodo.

Normalmente, la respiración se efectúa y modula por medio de tres influencias o estímulos fisiológicos, los cuales se ven afectados de manera diversa por los barbitúricos:

1. Estímulo o influencia que probablemente se origina en el sistema reticular activado
2. Estímulo químico, que depende de la presión parcial de CO_2 y del pH de la sangre arterial y el líquido cefalorraquídeo
3. Estímulo hipóxico, cuyos efectos son mediados por los quimiorreceptores de los cuerpos aórtico y carotídeo

Con dosis altas también se deprimen el centro medular y el carotídeo, ocasionando apnea. En condiciones normales, la ventilación está controlada en su mayor parte por la influencia nerviosa, por lo que cuando ésta se reduce, el control de la respiración es dominado por la acción directa del CO_2 y los iones H^+ en los centros respiratorios medulares. Conforme aumenta la dosis del barbitúrico, la influencia química e hipóxica de la respiración disminuye. Cuando la intoxicación se vuelve más intensa hay un cambio de las áreas sensibles al CO_2 de la médula en el control respiratorio hacia los receptores más primitivos de los cuerpos aórtico y carotídeo. Sin embargo, el margen entre los planos más ligeros de la anestesia quirúrgica y la depresión respiratoria es suficiente para permitir el uso de barbitúricos de acción ultracorta por vía IV como agentes anestésicos.

Sistema cardiovascular

Por lo general, el centro vasomotor se ve más afectado por la concentración del barbitúrico que actúa sobre él, que por la dosis total administrada. Cuando se aplican grandes dosis de barbitúricos por vía IV se deprime el centro vasomotor, ocasionando vasodilatación periférica con notable descenso de la presión arterial. Asimismo, se puede dañar la musculatura capilar, a tal grado que puede inducir un estado de choque vascular. La aplicación accidental intraarterial de barbitúricos ha llegado a ocasionar la pérdida de dedos o de la extremidad debido a trombosis o gangrena. Además de los cambios en la presión sanguínea, se han observado los siguientes efectos tras la administración de tiopental y otros tiobarbitúricos después de medicación preanestésica:

- Disminución del gasto cardiaco
- Aumento de la resistencia periférica total
- Decremento del volumen y el flujo sanguíneo en las extremidades
- Disminución del flujo sanguíneo cerebral
- Con frecuencia, arritmias

Sin embargo, los efectos del tiopental sobre el sistema cardiovascular son benignos en comparación con los de otros agentes anestésicos, sobre todo los volátiles.

Vías gastrointestinales

En general, los barbitúricos deprimen la actividad de la musculatura intestinal, aunque en el caso de los tiobarbitúricos el tono y la motilidad pueden aumentar posteriormente, pudiendo generar diarrea o estasis intestinal, sin importancia clínica.

Riñón y útero

Durante la anestesia por vía IV los barbitúricos deprimen la fibra muscular lisa de los uréteres y la vejiga y disminuyen la fuerza y la frecuencia de las contracciones uterinas. Los barbitúricos ejercen efecto directo sobre los mecanismos de transporte tubular, disminuyen la resorción de glucosa en los túbulos renales y aminoran el flujo urinario, factores que pueden ocasionar oliguria o anuria intensas. Se difunden con cierta facilidad a través de la placenta y se incorporan a la circulación fetal, inhibiendo los movimientos respiratorios del feto sin que la madre sufra hipoxia. Este efecto se debe a la carencia del sistema microsómico enzimático necesario para la biotransformación o el metabolismo de estos agentes; cabe recordar que este sistema se desarrolla durante la primera semana de vida.

Farmacocinética

La velocidad de absorción de los barbitúricos es variable, aunque por regla general es mucho mayor en el caso de los barbitúricos de acción ultracorta y menor en los de larga duración. En medicina veterinaria es muy rara la administración de estos fármacos por VO. Sin embargo, la velocidad de absorción por esta vía es relativamente elevada (30 min) y lo es aún más cuando se administran diluidos en solución. La presencia de alimento en el estómago disminuye la velocidad de absorción, aunque no su cantidad.

Se difunden con facilidad a través de la placenta hacia el tejido fetal, así como en la leche, en pequeñas cantidades. Los barbitúricos logran gran distribución corporal, la cual varía dependiendo del barbitúrico y la especie a la que se administra. De hecho, no existe barrera alguna que limite su difusión.

Al considerar la distribución y el destino de los barbitúricos es muy importante tener en cuenta los siguientes tres factores:

1. Solubilidad lipídica: cuanto más liposoluble sea el barbitúrico, tanto más rápido será su inicio y tanto menor su efecto.
2. Unión a proteínas plasmáticas: se unen en diferente proporción a las proteínas plasmáticas, principalmente la albúmina. La capacidad de algunos tejidos de concentrar los barbitúricos depende de la unión a las proteínas plasmáticas. El tejido adiposo tiende a concentrar más los barbitúricos de acción ultracorta; la unión a las proteínas plasmáticas y la tasa tan baja de flujo sanguíneo de dicho tejido hacen que la entrada del barbitúrico en él sea más lenta que su eliminación.
3. Grado de ionización: los barbitúricos de acción prolongada se distribuyen muy lentamente en el SNC, debido a su parcial ionización al pH corporal.

Por lo común, la concentración intracerebral de los barbitúricos es influida por el pH, ya que al disminuir el pH plasmático se incrementa la concentración del barbitúrico y al aumentar el pH la concentración disminuye. Lo anterior sucede sólo si el pH intracelular no es afectado de manera proporcional.

La duración del efecto de los diferentes barbitúricos depende de tres procesos: redistribución, metabolismo y excreción renal, ya que todos ellos contribuyen a reducir la concentración plasmática del barbitúrico, retirándolo de su sitio de acción en el SNC.

La corta duración del efecto de algunos barbitúricos se debe a su rápida redistribución, sin que el tejido adiposo tenga un cometido importante en este caso (dada su escasa irrigación), a menos que se administren dosis sucesivas.

Con excepción del barbital, todos los barbitúricos se biotransforman en el hígado a través del sistema microsómico enzimático; los tiobarbitúricos son destruidos tanto por el hígado como por los tejidos extrahepáticos, y este último proceso es más rápido (oxidación tisular).

Los barbitúricos de larga duración son metabolizados principalmente por enzimas microsómicas hepáticas, localizadas en el retículo endoplásmico.

Se han descrito cuatro principales rutas en la biotransformación de los barbitúricos:

1. Oxidación de los radicales en el C5: donde los productos resultantes son alcoholes polares, cetonas, fenoles o ácidos carboxílicos sin actividad hipnótica. Ésta es la ruta más importante.
2. N-desalquilación: por esta vía el perro convierte metarbital y mefobarbital en barbital y fenobarbital.
3. Desulfuración de los tiobarbitúricos: se refiere al reemplazo del azufre del tiobarbitúrico por un oxígeno, de lo cual se deriva el oxibarbitúrico correspondiente.
4. Destrucción del anillo del ácido barbitúrico: se refiere a la destrucción hidrolítica del anillo del ácido barbitúrico. Esta vía, en general, es de poca importancia.

La velocidad con que se metabolizan la mayor parte de los barbitúricos depende de la especie. El gato requiere mucho más tiempo que los seres humanos para metabolizarlos. En el cuadro 33-3 se presentan los factores fisicoquímicos que determinan la distribución y excreción de los barbitúricos.

Excreción

El 35% de la dosis se elimina sin cambios por orina y el resto es metabolizado; los barbitúricos se excretan poco por las heces. Son reabsorbidos casi por completo en los túbulos renales. Sólo el barbital depende de su excreción renal para terminar con su efecto, ya que entre 65 y 90% de la dosis total aparece sin cambios en la orina.

Cuadro 33-3. Factores fisicoquímicos que determinan la distribución y excreción de los barbitúricos

Barbitúrico	Coeficiente de partición	Retardo en el inicio de la actividad	Excreción renal	pKa
Barbital	1	22	65-90	7.8
Fenobarbital	3	12	27-50	7.3
Pentobarbital	39	0.1	–	8
Secobarbital	52	0.1	–	7.9
Tiopental	580	–	–	7.4

Los barbitúricos de acción prolongada se excretan lentamente durante varios días, lo cual puede ocasionar toxicosis acumulativa si se administran repetidamente. Por ejemplo, el perro excreta por la orina 20% de la dosis administrada en 24 h, y el resto en seis días.

La excreción renal de los barbitúricos depende del estado funcional del riñón, y obviamente disminuye si éste se encuentra dañado, de lo que resulta depresión intensa e incluso la muerte. Los barbitúricos pueden reabsorberse después de su filtración por difusión pasiva, excepto los compuestos polares. La difusión es proporcional a la cantidad de agua reabsorbida.

Indicaciones y usos

En ocasiones se puede utilizar la vía IM para el suministro de barbitúricos, junto con soluciones de sal sódica al 10%. La aplicación por vía SC puede ocasionar necrosis por la excesiva alcalinidad de la solución, por lo que los tiobarbitúricos no se deben administrar por estas vías. Por lo general, la elección de un determinado barbitúrico se basa en la duración de su efecto aunque éste es sólo uno de los factores que determinan su elección, y puede variar de un individuo a otro.

Los principales usos de los barbitúricos son:

- Anestesia
- Sedación y sueño: por lo general se requiere sólo un tercio de la dosis hipnótica, repetible varias veces al día, aunque en la actualidad se prefiere el uso de tranquilizantes como las fenotiazinas o las benzodiazepinas.
- Anticonvulsivo: en situaciones de emergencia puede emplearse una solución acuosa de sal sódica al 5%, a velocidad lenta.
- Eutanasia: con sobredosis de pentobarbital.

Efectos adversos

Los efectos colaterales se presentan principalmente por sobredosis. Sus signos y síntomas son análogos a los que ocurren en los estados de anestesia profunda, como depresión respiratoria, hipoxia, acidosis, hipotensión, hipotermia, hemoconcentración e insuficiencia renal. La aplicación frecuente por vía IV de sustancias barbitúricas produce apnea, laringospasmo, tos y problemas respiratorios.

Tratamiento de los efectos adversos

Las medidas básicas para contener o revertir los efectos adversos de los barbitúricos son:

1. Mantener la respiración
2. Tratar el colapso circulatorio con expansores plasmáticos o sangre completa y vasopresores
3. Tratar la insuficiencia renal (diálisis)

Interacciones

Los efectos del bloqueo producidos por el decametonio y la D-tubocurarina sobre el músculo esquelético se incrementan con los barbitúricos, debido a que éstos disminuyen la sensibilidad de las uniones polisinápticas al efecto despolarizante de la acetilcolina. Se ha demostrado experimentalmente en animales que los barbitúricos antagonizan a los analgésicos.

El grado de depresión del SNC puede incrementarse por medio de fármacos ácidos, como el ácido acetilsalicílico, ya que éstos desplazan al barbitúrico impidiendo la unión con las proteínas plasmáticas.

34 Agentes anestésicos fijos

Este capítulo comprende:

- **Tiobarbitúricos**
  - Tiamilal sódico
  - Tiopental sódico
  - Tialbarbitón sódico
- **Oxibarbitúricos**
  - Pentobarbital sódico
  - Secobarbital sódico (seconal sódico)
  - Hexobarbital sódico
  - Metohexital sódico
- **Fenobarbital**
  - Farmacocinética
  - Indicaciones y dosis
  - Efectos adversos
  - Interacciones
- **Ventajas de los barbitúricos sobre diazepam y ketamina**
- **Propofol**
  - Farmacocinética
  - Indicaciones y dosis
  - Interacciones
  - Efectos adversos
- **Etomidato**
  - Farmacocinética
  - Indicaciones y dosis
  - Efectos adversos
  - Interacciones

Tiobarbitúricos

En el cuadro 34-1 se resumen las características más importantes de los tiobarbitúricos.

Tiamilal sódico

El tiamilal sódico, también conocido como surital sódico, es un tiobarbitúrico de acción ultracorta. Su nombre químico es dihidro-5-(1-metilbutil)-5-(2-propenil)-2-tioxo-4,6(1H,5H)-pirimidinadiona; 5-alil-5-(1-metilbutil)-2-ácido tiobarbitúrico. Su fórmula condensada es $C_{12}H_{18}N_2O_2S$ y tiene peso molecular de 254.3 Da y pH aproximado de 10.5. Es soluble en agua. Las soluciones tienen olor picante, y la reducción de su pH (lo cual sucede cuando aquéllas absorben CO_2 de la atmósfera) provoca la precipitación del fármaco, que puede redisolverse si se añaden unas cuantas gotas de un álcali. Es necesario considerar ciertas condiciones al preparar las soluciones de tiamilal sódico; por ejemplo, se debe utilizar agua estéril o diluyente para disolver el fármaco. Se ha informado que la solución salina fisiológica (SSF) es el diluyente preferido, ya que dichas soluciones se conservan hasta 14 días sin perder potencia ni cambiar de aspecto. Las soluciones de tiamilal sódico no se pueden someter al calor, pues se deterioran, de modo que es necesario refrigerarlas o almacenarlas en un lugar

Cuadro 34-1. Características más importantes de los tiobarbitúricos

Propiedades	Tiamilal	Tiopental (pentotal sódico)	Tialbarbitón (kemital sódico)	Metiural
Descubrimiento de sus propiedades anestésicas o relajantes	1933 por Gruhzit	1933 por Tatum	1946 por Carringtong y Raventos	1954 por Zima, von Werder y Hotovy
Tipo de compuesto	Tiobarbitúrico 5-sustituido	Tiobarbitúrico 5-sustituido	Tiobarbitúrico 5-sustituido	Tiobarbitúrico 5-sustituido
Descubrimiento del compuesto	1929 por Dox	1929 por Taburn y Volwiler	1938 por Carringtong	1954 por Zima, von Werder y Hotovy
Peso molecular	276.33	264.23	286.3	288.44
Amortiguador utilizado	Carbonato sódico al 6%	Carbonato sódico al 6%	Ninguno	Carbonato sódico al 6%
Agente conservador o estabilizante utilizado	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Ninguno
Termoestabilidad	Precipita por ebullición	Precipita por ebullición	Termolábil	Precipita por autoclave
Quimioestabilidad	Solución estable durante 48-72 h si está herméticamente envasada	Solución estable durante 48-72 h si está herméticamente cerrada	Solución estable durante siete días si se refrigera, e indefinidamente si se congela	Solución estable durante 48-72 h si está herméticamente cerrada
Inicio de la acción	20-30 s	20-30 s	20-30 s	10-30 s
Duración de la acción	10-15 min	10-15 min	15-45 min	10-15 min
Ruta y órgano de destoxificación o eliminación	Absorbido por grasa y destoxificado por el hígado	Absorbido por grasa y destoxificado por el hígado	Absorbido por grasa y destoxificado por el hígado	–
Vía de administración	IV	IV	IV, IP, intratorácica	IV
pH en solución	2.5%: 10.5-11	2.5%: 10.5-11	10%: 10.6	2.5%: 10.5-11
Antagonista farmacológico específico	La meteramidina puede ser específica para tiobarbitúrico y se recomienda administrar oxígeno y ventilación artificial en caso de paro respiratorio			

fresco y oscuro una vez que se han preparado. Además, es recomendable utilizarlas en un plazo no mayor de 24 h después de su preparación.

Farmacocinética

Después de administrar el tiamilal o surital sódico por vía IV, se produce anestesia e hipnosis en un lapso de 20-60 s y la recuperación puede esperarse 10-30 min después de la última inyección, según la cantidad de fármaco administrada. Llega rápidamente al SNC y se redistribuye hacia músculo y tejido adiposo. Atraviesa la barrera placentaria. En el gato presenta una primera fase de distribución ($T_{½}$) de 2 min y la segunda fase lenta de 26 min. El tiamilal se metaboliza rápidamente en el hígado, por lo que su efecto dura poco. El fármaco actúa como un inductor del sistema microsómico enzimático, y debido a su metabolismo acelerado, se puede presentar el fenómeno de tolerancia después de administraciones continuas. Es interesante señalar que en el caso del gato, el tiamilal sódico parece inhibir el sistema microsómico. Con una dosis de 13.2 mg/kg por vía IV, la vida media de eliminación en gatos es de 14 horas.

Indicaciones y dosis

El tiamilal sódico es un barbitúrico de acción ultracorta que está indicado por vía IV para anestesia muy breve; produce una rápida inducción con poca excitación y el periodo de recuperación es igual o quizá más corto que el que requiere el tiopental. Tiene menor efecto acumulativo que el tiopental y provoca menos signos de excitación durante la inducción y recuperación de la anestesia. La potencia del tiamilal sódico es 1.5 veces la del tiopental en el perro, por lo que se requerirán dosis más pequeñas para lograr una anestesia de igual profundidad y duración. Se recomienda aplicar la mitad o un tercio de la dosis calculada, y si no se observa apnea o depresión respiratoria, entonces se administra la dosis restante hasta lograr la anestesia deseada.

Todas las dosis recomendadas se aplican por vía IV en las siguientes especies:

Perros: una dosis de 16 mg/kg produce anestesia durante un lapso aproximado de 15 min y en ocasiones sueño hasta por 2 h. Esta dosis se puede incrementar ligeramente en los cachorros o disminuirse en animales viejos. Si se desea una anestesia más prolongada puede administrarse 25% más de la dosis original, con lo que la anestesia se prolonga aproximadamente 45 minutos.

Gatos: con dosis de 10-20 mg/kg se produce anestesia durante 10-15 min y sueño durante 2 horas.

Bovinos: la dosis es de 8.8 mg/kg para anestesia de corta duración, y 12.5 mg/kg para anestesia de larga duración.

Caballos: se aplican 6.6-8.8 mg/kg o 4.4-6.6 mg/kg, cuando se administra junto con un tranquilizante.

Cerdos: 6.6-11 mg/kilogramo.

Ovinos: con 13.2 mg/kg se produce anestesia por 4-12 minutos.

Cabras: pueden aplicarse 8.8-13.2 mg/kilogramo.

Efectos adversos

El gato siamés es más sensible a los efectos depresores del tiamilal sódico que las otras razas. Los perros lebreles se recuperan lentamente. No afecta de manera significativa la respiración. El empleo del tiamilal sódico debe realizarse con cuidado en los pacientes con insuficiencia respiratoria, obesidad, alteraciones cardiovasculares y choque traumático. Debido a su tipo de metabolismo, está contraindicado en animales con insuficiencia hepática. Cualquier condición que interfiera en el consumo y la distribución de oxígeno también contraindica el uso de éste y otros barbitúricos.

Se ha informado que 85% de los perros que son medicados con tiamilal sódico presentan arritmias cardiacas y aumento de la presión arterial. Al parecer estos efectos se deben a la liberación de adrenalina por la médula suprarrenal durante el transcurso de la anestesia. Se menciona que en casos de arritmias cardiacas producidas por el tiamilal sódico pueden administrarse bloqueadores autonómicos como hexametonio y fenoxibenzamida, pero su empleo se debe evaluar debido a que pueden producir hipotensión arterial intensa.

Tras la administración de tiamilal sódico se llega a notar salivación excesiva en algunos animales. Otros efectos incluyen depresión circulatoria, tromboflebitis, inflamación, apnea, laringoespasmo, broncoespasmo, urticaria, náuseas y emesis. La extravasación del tiamilal produce irritación intensa. El tratamiento de una sobredosificación de tiamilal consiste en proporcionar ventilación artificial.

Interacciones

La inducción de la anestesia en el perro se puede hacer administrando tiamilal sódico en dosis de 22 mg/kg por vía IV, para permitir la intubación endotraqueal, con el consiguiente mantenimiento de la anestesia mediante el uso de halotano o metoxifluorano.

Se debe evitar la administración de tiamilal con catecolaminas como la adrenalina, debido a que aumenta el riesgo de producir fibrilación ventricular. Potencia los efectos depresores de fenotiazinas y antihistamínicos.

Se ha demostrado que el sulfisoxasol y el tiamilal compiten por los sitios de unión en las proteínas plasmáticas, y se cree que lo mismo puede ocurrir con otras sulfonamidas. Junto con la furosemida produce hipotensión grave. Se menciona que administrar tiamilal

sódico con la combinación antibiótica de penicilina G procaínica, sulfato de dihidroestreptomicina, difemanilmetilsulfato y maleato de clorfeniramina puede causar la muerte del animal.

Tiopental sódico

El tiopental sódico es químicamente muy parecido al pentobarbital sódico, con la diferencia de que en la molécula de aquél, un átomo de azufre sustituye a uno de oxígeno; es decir, es un tiobarbitúrico. Es un anestésico catalogado como de duración ultracorta. Se encuentra disponible en forma de polvo, mezclado con carbonato de sodio. Se debe almacenar en un lugar fresco y protegido de la luz. Es inestable en solución o cuando se expone a un ambiente húmedo. Es recomendable que las soluciones de tiopental sódico se preparen inmediatamente antes de utilizarse, aunque también es posible almacenarlas en un refrigerador a temperaturas entre 3-6°C, durante no más de siete días. Estas soluciones no se deben guardar a la temperatura ambiental promedio (18-20°C) por un lapso superior a tres días, debido a que se deterioran. Su nombre químico es 5-etildihidro-5-(1-metilbutil)-2-tioxo-4,6(1H,5H)-pirimidinadiona sal monosódica; 5-etil-5-(1-metilbutil)-2-sal sódica de ácido tiobarbitúrico. Su fórmula condensada es $C_{11}H_{17}N_2NaO_2S$ y tiene peso molecular de 264.3 Da. Es soluble en agua y alcohol. Tiene pH de 14 (es muy alcalino).

Farmacodinámica

Debido a que es muy liposoluble llega rápidamente al SNC y produce hipnosis profunda y anestesia.

Farmacocinética

Tarda 20-30 s en comenzar su efecto, el cual dura 10-15 min. Tiene afinidad por el tejido adiposo y es metabolizado vía hepática por el sistema microsómico enzimático. Se solubiliza rápidamente en tejido adiposo. Una vez que se administra vía IV y dado el pH de la sangre (7.4), 39% de la dosis se ioniza. Se une en 80-85% a proteínas plasmáticas. Atraviesa la barrera hematoencefálica y placenta y llega a tejidos fetales.

Indicaciones y dosis

El efecto anestésico de corta duración permite el uso del tiopental sódico en diversas situaciones clínicas de poca duración, como reducción de fracturas, exámenes ginecológicos o radiológicos, intervenciones quirúrgicas e inducción de anestesia durante el empleo de anestésicos inhalados. Si bien es cierto que el tiopental ejerce un efecto anestésico de breve duración, se puede emplear en anestesia prolongada mediante la administración repetida de pequeñas cantidades, tantas veces como se requiera.

La velocidad de administración modifica la profundidad y la duración de la anestesia por el tiopental sódico. Cuando se aplica con rapidez, el inicio de la anestesia es súbito y en ocasiones alarmante. La disminución de la frecuencia y amplitud de la respiración es un buen indicador del estado del animal durante la anestesia con este fármaco. La respiración es regular, pero lenta y superficial, el latido cardiaco es rápido y fuerte y no existe excitación durante la inducción y recuperación, si el paciente se mantiene quieto. El periodo de recuperación después de la anestesia varía de 15 min hasta 6-8 h, según la dosis utilizada, la frecuencia de aplicación o la administración conjunta de otros agentes. Si el tiopental se administró repetidamente, el tiempo de recuperación en el perro es prolongado.

Debido a la amplia diversidad de reacciones que pueden presentar los perros y gatos, se recomienda administrar el fármaco de manera cautelosa y "a efecto". Por regla general, el tiopental sódico se administra en pequeñas espècies como solución al 2.5% y en grandes especies al 5%, e incluso al 10%. La anestesia con tiopental sódico en pequeñas especies produce una inadecuada relajación muscular.

El tiopental también se utiliza para facilitar la intubación de pequeñas especies, previa a la anestesia por inhalación. Se administra en soluciones al 1-2.5% con solución salina fisiológica (SSF), y se recomienda inyectar rápidamente por vía IV el 25% de la dosis y el resto "a efecto" después de 20-30 s de observación del paciente, ya que en algunos no se requiere más cantidad que la inicial.

Las dosis anestésicas por vía IV para las especies domésticas son:

Perros: varía según el tiempo de anestesia que se desee:

- 7-10 min: 15-17 mg/kg
- 10-15 min: 18-22 mg/kg
- 15-25 min: 22-29 mg/kg

Gatos: 5-10 mg/kg. Para recuperar el reflejo de enderezamiento se requieren de 20-60 min, respectivamente. Estas cantidades pueden ajustarse con base en la profundidad de anestesia deseada.

Caballos: 4-10 mg/kilogramo.

Bovinos: 8-16 mg/kilogramo.

Cerdos: 5.5-11 mg/kilogramo.

Ovinos: 9.9-15 mg/kg, dependiendo de la profundidad requerida.

Cabras: 20-22 mg/kilogramo.

La DL_{50} en ratones es de 149 mg/kg por vía IP y 78 mg/kg por vía intravenosa.

Efectos adversos

El efecto tóxico más importante del tiopental sódico es la inhibición de los centros respiratorios. En caso de urgencia, existe la posibilidad de recuperar al paciente si se le proporciona una adecuada oxigenación por respiración artificial, debido a que el tiopental ejerce escaso efecto sobre el sistema cardiovascular. Los gatos son muy susceptibles a presentar apnea e hipotensión.

La administración rápida deprime el centro vasomotor, lo cual genera dilatación vascular con el subsecuente descenso de la presión arterial. El tiopental sódico se administra exclusivamente por vía IV, debido a que es irritante y por la vía SC o IM lesiona los tejidos.

Está contraindicado en pacientes asmáticos, con insuficiencia cardiovascular, arritmias ventriculares, miastenia, insuficiencia hepática o anemia grave. En caballos puede provocar ataxia, excitación e hiperglucemia. Los perros *greyhounds* se recuperan lentamente.

Tratamiento de los efectos adversos

Si accidentalmente se administra tiopental en los tejidos perivasculares, se puede disminuir la irritación infiltrando hidrocloruro de procaína al 1% o SSF, con o sin adición de hialuronidasa a dicha solución. Se recomienda administrar oxígeno y ventilación artificial en caso de paro respiratorio.

Interacciones

La meteramidina es un antagonista específico para los tiobarbitúricos. La prologanción de la anestesia con tiopental sódico es mayor usando previamente tranquilizantes fenotiazínicos que cuando se utilizan analgésicos narcóticos.

El sulfato de atropina se utilizó muchos años como preanestésico para prevenir efectos parasimpáticos colaterales, pero se ha demostrado que no es útil y que prolonga el periodo de recuperación de pacientes anestesiados con barbitúricos. Si se administró glucosa por vía IV, lactato de sodio o adrenalina, el tiempo de recuperación en el perro también se prolonga.

Sólo se puede diluir con agua inyectable estéril o con NaCl. Cuando no se encuentre en combinación con un conservador, se debe usar en un máximo de 24 h después de su reconstitución.

Los efectos de adrenalina y noradrenalina se potencian cuando se usan junto con tiobarbitúricos o halotano. Aumentan los efectos depresores de fenotiazínicos y antihistamínicos. El tiopental junto con la furosemida provoca hipotensión grave. Se ha demostrado que el sulfisoxasol y el tiopental compiten por los sitios de unión en las proteínas plasmáticas, y se cree que lo mismo puede ocurrir con otras sulfonamidas.

Tiempo de retiro

Los bovinos de carne no requieren de tiempo de retiro.

Tialbarbitón sódico

Este compuesto es conocido también como kemital sódico y pertenece al grupo de los tiobarbitúricos. Es un polvo amarillo pálido, soluble en agua. Por lo general se administra como solución al 10%. Dichas soluciones deben usarse recién preparadas, tienen pH de 10.6 y son estables hasta por una semana en refrigeración. Su nombre químico es 5-(2-ciclohexano-1-il)dihidro-5-(2-propenil)-2-tioxo-4, 6(1H,5H)-pirimidinadiona; 5-alil-5-(2-ciclohexano-1-il)-2-ácido tiobarbitúrico; su fórmula condensada es $C_{13}H_{16}N_2O_2S$. El peso molecular es de 264.3 daltons.

Farmacodinámica

El periodo de anestesia que produce es de 15-45 min, aproximadamente. Puede causar salivación. Cuando el kemital o tialbarbitón sódico se administra en forma lenta por vía IV, posee propiedades anestésicas muy similares a las del tiopental sódico, excepto que se requiere casi el doble de la dosis de tialbarbitón sódico para inducir el mismo grado de anestesia.

Algunas de las ventajas del tialbarbitón sódico son los siguientes:

- Produce menores depresión respiratoria y laringoespasmo que el tiopental sódico.
- Existe una ausencia de excitación durante la inducción.
- Se puede administrar más rápido que el pentobarbital sódico.
- La recuperación es rápida (37 min a 4 ½ h) y sin excitación.
- Es metabolizado por los tejidos corporales.

Indicaciones y dosis

Perros: las dosis en perros varían con el peso:

- más de 25 kg: 28 mg/kg
- 15-25 kg: 37.5 mg/kg
- 5-15 kg: 45 mg/kg
- 1-5 kg: 55 mg/kg

Con dosis tóxicas (80-92 mg/kg) se producen signos como pulso débil y rápido, disminución de la tasa respiratoria, respiración superficial y temblores. Puede haber cianosis de las membranas mucosas, así como defecación y micción. El periodo de recuperación varía de 18 a 36 h. La DL en el perro es de 93.8 mg/kilogramo.

GATOS: se puede administrar por vías IV, IP y rectal. La dosis por vía IV es de 60-75 mg/kg, con duración anestésica de aproximadamente 15-70 minutos.

Efectos adversos

En gatos puede producir ligera depresión respiratoria, contracción de las pupilas, completa relajación muscular, congestión de las membranas mucosas, taquicardia y tialismo ocasional.

Oxibarbitúricos

Las características más importantes de los oxibarbitúricos se presentan en el cuadro 34-2. En seguida se describen algunos de ellos.

Cuadro 34-2. Características más importantes de los oxibarbitúricos

Propiedades	Pentobarbital	Secobarbital	Hexobarbital	Metohexital
Descubrimiento de sus propiedades anestésicas o relajantes	1930 por Volwiler	1930 por Shonle	1932 por Krepp y Taub	1955 por Doran
Tipo de compuesto	Barbitúrico 5-sustituido	Sal sódica con doble cadena alifática	Barbitúrico N-sustituido	Barbitúrico N5-sustituido
Descubrimiento del compuesto	1930 por Volwiler y Tabem	1931 por Swason	1932 por Weese y Scharpff	1955 por Gibson
Peso molecular	248.26	260.27	258.25	284
Amortiguador utilizado	No se encuentra en combinación con amortiguador, conservador o estabilizante	Ninguno	Ninguno	Carbonato sódico
Agente conservador o estabilizante utilizado	Ninguno	Fenol, 0.25% y polietilenglicol 200, 50%	Ninguno	Ninguno
Termoestabilidad	–	–	–	–
Quimioestabilidad	En solución es estable indefinidamente	Solución estable durante 18 meses en envases sellados; se descompone al contacto con el aire	Solución estable durante 48 h si está herméticamente cerrada	Solución estable a temperatura ambiental durante seis meses
Inicio de la acción	30-60 s	30 s	30-60 s	10-30 s
Duración de la acción	1-2 h	1-2 h	15-30 min	15 min
Ruta y órgano de destoxificación o eliminación	Destoxificación hepática	Destoxificación hepática	Destoxificación hepática	Destoxificación hepática
Vía de administración	IV, IP, intratorácica	IV	IV	IV
pH en solución	6%: 10-10.3	5%: 9.8-10.1	2.5%: 3.5-10.5	5%: 10.4
Antagonista farmacológico específico	Ninguno: se recomiendan administración de oxígeno y ventilación artificial en caso de paro respiratorio			

Pentobarbital sódico

Es un oxibarbitúrico de corta duración. Del pentobarbital sódico y el cálcico, el primero es el más conocido. Volwiller descubrió sus propiedades anestésicas o relajantes en 1930. El pentobarbital sódico es un polvo blanco o de gránulos cristalinos, con sabor amargo. Es soluble en agua y alcohol, y en solución tiene pH alcalino que lo puede precipitar, pero es posible resuspenderlo agregando un álcali como el NaOH. El pKa es de 8 y su fórmula condensada es $C_{11}H_{17}N_2NaO_3$.

Farmacocinética

Es poco liposoluble comparado con otros anestésicos. La unión a proteínas es baja. Después de la administración por vía IP, la $Cp_{máx}$ se alcanza más lentamente que por la vía IV. El fármaco absorbido sufre una biotransformación temprana en el hígado. La rapidez del metabolismo del pentobarbital en algunas especies es como sigue: ser humano, 4%/h; perros, 15%/h; caballos, 50%/h; y ovinos, 49%/h. El volumen de distribución (Vd) del pentobarbital sódico en la cabra, con una dosis de 30 mg/kg/por vía IV, es de 0.72 L/kg; su efecto inicia en 1-1½ min y tiene vida media de 1 h. Alrededor de 92% del fármaco se elimina en forma de metabolitos y sólo 3% se elimina como compuesto bioquímicamente inerte. Los perros excretan por la orina ~60% de la dosis total administrada en un lapso de 24 horas.

Indicaciones y dosis

PERROS: *Anestésico:* la administración en perros de pentobarbital sódico en dosis de 25-35 mg/kg por vía IV es un método satisfactorio para provocar anestesia. Requiere una estrecha vigilancia del médico veterinario debido a que ejerce ciertos efectos tóxicos. Por regla general, el pentobarbital se administra "a efecto"; la permanencia de la fase de anestesia quirúrgica varía ampliamente entre diferentes razas. La duración promedio de la anestesia en el perro con pentobarbital sódico es de 1-2 h, pero se requieren 4 h o más para que el animal se recupere. Es recomendable utilizar 20-30 min antes fármacos preanestésicos, para que aprovechando su sinergia, la dosis que se tenga que usar del barbitúrico sea menor. Se debe proporcionar rápidamente la primera mitad de la dosis, con el fin de pasar rápidamente del estado de excitación a una hipnosis profunda. Después de transcurrido un minuto, el pentobarbital se inyecta lentamente en pequeñas cantidades repetidas durante un periodo de 2-4 min, con observación constante de los reflejos, hasta que se obtenga la profundidad de anestesia quirúrgica. Es común apreciar después de la administración IV de pentobarbital sódico un descenso de la presión arterial. La frecuencia cardiaca disminuye durante 40-60 min y después se normaliza o incrementa. La respiración se deprime y con el tiempo se incrementa gradualmente. Los animales en recuperación muestran signos similares a los observados durante la etapa de inducción de la anestesia, que consisten en movimientos de carrera involuntarios, movimientos respiratorios aumentados, escalofríos, aullidos, etc. Cuando no se han utilizado fármacos preanestésicos, estos signos suelen ser tan intensos que el animal se puede lesionar gravemente. Al producir un estado de anestesia profunda con pentobarbital, se estimula la síntesis de ADH (hormona antidiurética) por lo que disminuye la producción de orina.

Hipnótico y sedante: se puede usar pentobarbital sódico en pequeñas dosis, 2-4 mg/kg por vía IV, para originar hipnosis o sedación y evitar así un estado de excitación, miedo y resistencia a la sujeción; en este estado de sedación se pueden realizar maniobras no muy traumáticas, con la ayuda de un anestésico local o un anestésico volátil. Cuando se administra pentobarbital en perros en dosis de 26 mg/kg por VO produce sedación, y si el estómago se encuentra vacío, anestesia quirúrgica en unos 90 min. La presencia de alimento causa su absorción tardía o incompleta.

Anticonvulsivo: se ha utilizado para controlar estados convulsivos en dosis de 2-4 mg/kg por vía intravenosa.

Eutanásico: se recomienda aplicar por vía IV rápida el doble de la dosis utilizada para anestesia quirúrgica.

Anestesia y tranquilización por vía IP: en aquellos animales en que es difícil la administración IV, se puede optar por la vía IP en dosis de 26-30 mg/kg en perros hasta de 18 kg y una dosis menor para los más pesados; la depresión se presenta en 15 min y persiste durante 4-8 h. Esta dosis se debe reducir en los animales con signos de desnutrición, toxemia o choque. Se ha observado que si se administra por vía IP en solución al 2.5% y en dosis de 30 mg/kg, no se presenta daño en el funcionamiento renal y en los perros así anestesiados aumenta la presión arterial.

GATOS: *Anestésico:* la dosis recomendada para lograr anestesia es de 25 mg/kg por vía IV. Se puede administrar una dosis adicional de 10 mg/kg si la dosis inicial fue inadecuada. Se ha informado que las gatas son más sensibles al pentobarbital sódico (33 mg/kg) que los gatos (40 mg/kg). La recuperación completa ocurre por regla general en un lapso de 6-18 h, aunque en algunos animales (en especial los machos) puede tardar de uno a tres días.

Eutanásico: el pentobarbital sódico se ha utilizado con fines de eutanasia por vía intratorácica y de preferencia en animales previamente tranquilizados.

Efectos adversos

Tiene un margen de seguridad muy estrecho. No se utiliza para cesáreas, debido a que atraviesa la barrera placentaria y causa depresión respiratoria en el feto, con lo que hay una mortalidad elevada. Se debe evitar la

infiltración del fármaco en el tejido perivascular, ya que por sus características irritantes lesiona dicho tejido. En caso de extravasación se puede disminuir esta irritación infiltrando en el área lesionada 1-2 ml de una solución de clorhidrato de procaína al 2%, o en su defecto, de solución salina fisiológica.

Cuando se utiliza como único agente anestésico produce apnea y depresión respiratoria. Causa depresión cardiovascular profunda. Sus propiedades analgésicas son limitadas y la recuperación es lenta.

Interacciones

Cuando se inyecta glucosa a perros que están en proceso de recuperación de la anestesia con pentobarbital, se produce un regreso al estado anestésico en el 25% de los casos. Este fenómeno recibe el nombre de "reacción a la glucosa".

Algunos perros muestran excitación considerable en el curso de la recuperación, y se observan movimientos de carrera acompañados de quejidos y ladridos. Estos signos disminuyen si el paciente es medicado con analgésicos, narcóticos o preanestésicos. El uso de agentes preanestésicos no sólo permite un mejor tratamiento del paciente, sino que también reduce hasta 50% la dosis de barbitúrico usado, así como el estado de excitación durante la recuperación.

Para gatos neonatos, el pentobarbital sódico es un anestésico inadecuado, ya que la profundidad de la anestesia es difícil de controlar y el tiempo de recuperación es muy prolongado.

Existen soluciones "eutanásicas" cuyo principal ingrediente activo es el pentobarbital y que se encuentran en combinación con otros agentes como relajantes musculares.

Secobarbital sódico (seconal sódico)

El secobarbital sódico es un oxibarbitúrico sedante y anestésico de acción corta; es el análogo químico del tiamilal sódico. Su nombre químico es 5-(1-metilbutil)-5-(2-propenil)-2,4,6(1H,3H,5H)-pirimidinatriona sal monosódica; Na-5-alil-5-(1-metilbutil)-barbiturato. Su fórmula condensada es $C_{12}H_{17}N_2NaO_3$. Tiene peso molecular de 260.2 Da. Es un polvo de sabor amargo muy soluble en agua.

Farmacocinética

Es oxidado en el hígado.

Indicaciones y dosis

Perros y gatos: el secobarbital se ha utilizado como sedante para la realización de electrocardiogramas, debido a que tiene menos efectos de distorsión que los otros barbitúricos. La dosis varía de 30-200 mg por VO, dependiendo del propósito y de la talla del animal.

La DL_{50} en ratas es de 125 mg/kg VO.

Efectos adversos

Como todos los demás barbitúricos, el secobarbital deprime la respiración y la circulación.

Interacciones

Se le ha utilizado en perros como anestésico intravenoso en combinación con mefenedina, un relajante del músculo esquelético. Las ventajas de esta mezcla son inducción rápida, corta duración y recuperación rápida y tranquila.

Hexobarbital sódico

El hexobarbital sódico fue considerado el mejor barbitúrico de acción ultracorta hasta el advenimiento del tiopental sódico. Produce anestesia de breve duración (15-60 min), según la dosis administrada. En el perro y el gato se administran 20 mg/kg de solución al 5%, por vía IV. Sin embargo, ya no se le utiliza frecuentemente con propósitos clínicos, debido a que su inducción no es tranquila y la recuperación está caracterizada por un marcado incremento en la excitabilidad.

Metohexital sódico

El metohexital sódico es un oxibarbitúrico de acción ultracorta por su rápida biotransformación en los tejidos. Su nombre químico es 1-metil-5-(1-metil-2-pentinil)-5-(2-propenil)-2,4,6(1H,3H,5H)-pirimidinatriona sal sódica; 5-alil-1-metil-5-(1-metil-2-pentinil) sal sódica de ácido barbitúrico; su fórmula condensada es $C_{14}H_{17}N_2NaO_3$ y tiene peso molecular de 284.3 Da. Es muy soluble en agua destilada o solución salina y permanece estable en solución a temperatura ambiente durante seis semanas.

Indicaciones y dosis

La velocidad de administración influye en la profundidad y la duración de la anestesia. Cuando el metohexital se aplica rápidamente, el proceso de anestesia es tranquilo y rápido. Si se inyecta a una velocidad menor, suelen presentarse temblores musculares. Los animales anestesiados son capaces de levantar la cabeza o ponerse en pie en 5-10 min y la recuperación completa ocurre en unos 30 min. En perros galgos, la recuperación de la anestesia con metohexital sódico requiere sólo la mitad del tiempo requerido para el tiopental sódico. Además, el fármaco posee la ventaja de no ocasionar daños histológicos como resultado de su infiltración perivascular, lo cual sí ocurre cuando el tiopental sódico se extravasa. Se ha calculado que los perros y los gatos sanos soportan

hasta el doble de la dosis calculada. La comparación de la potencia del metohexital y el tiopental en varias especies ha demostrado que el metohexital es dos veces más potente que el tiopental. No proporciona analgesia después de la anestesia.

Perros: para la inducción de anestesia la dosis es de 9-11 mg/kg por vía IV y la velocidad de administración es de 25 mg/s (1 ml/s de una solución al 2.5%). Algunos autores sugieren el siguiente patrón de dosis por peso:

- hasta 15 kg: peso corporal entre 3 = ml requeridos de una solución al 1%
- más de 15 kg: peso corporal entre 4 = ml requeridos de una solución al 1%

Gatos: la dosis es de 5.7 mg/kg por vía intravenosa.

Caballos: 4.5 mg/kg de solución al 2.5% inyectado rápidamente por vía IV. El animal cae a los 15-20 s y el periodo de anestesia no rebasa los 5 min, tiempo suficiente para insertar una sonda endotraqueal y administrar anestésicos inhalados. No es muy recomendable debido a la excitación que produce.

Cerdos: puede ser útil en dosis de 5 mg/kg para llevar a cabo en pocos minutos procedimientos menores, como descolmillado, aseo de pezuñas, inspección de patas, etcétera.

Efectos adversos

Depresión respiratoria y cardiovascular.

Interacciones

La premedicación con agentes neurolépticos (promazina o acetilpromazina) en asociación con analgésicos narcóticos (meperidina o morfina) reduce la gravedad de la excitación durante esa fase. Si se utiliza clorhidrato de promazina como preanestésico a razón de 3 mg/kg por vía IM, aumenta la duración de la anestesia y la recuperación es más tranquila.

Fenobarbital

Su nombre químico es 5-etil-5-fenil-2,4,6(1H,3H,5H)-pirimidinatriona; 5-etil-5-ácido fenilbarbitúrico. Tiene peso molecular de 232.2 Da y su fórmula condensada es $C_{12}H_{12}N_2O_3$. Tiene pKa de 7.3.

Farmacocinética

El principal proceso de su inactivación es el metabolismo y se elimina por vía renal. El índice de depuración de fenobarbital es mucho mayor en una orina alcalina que en una ácida, por lo que es posible triplicar su eliminación en casos de intoxicación administrando bicarbonato de sodio junto con diuréticos.

Indicaciones y dosis

En el caso de los barbitúricos de acción prolongada, como el fenobarbital, la depresión central máxima se presenta a los 15 min, o un poco más, después de la administración por vía IM; su efecto dura 12-24 horas.

Es un sedante y anticonvulsivo selectivo, y por ello posee una actividad antiepiléptica que no tienen los otros barbitúricos, excepto el metarbital. Este efecto se debe a que el fenobarbital incrementa en la mayor parte de las estructuras el umbral para el inicio de una posdescarga, acortando también su duración. Asimismo eleva el umbral de estimulación eléctrica de la corteza motora en dosis que no afectan el umbral del sistema reticular.

Perros: 2-8 mg/kg por VO. Como antiepiléptico la dosis es de 10-20 mg/kg por vía intravenosa.

Gatos: 2-4 mg/kg por VO. Como antiepiléptico la dosis es de 10-20 mg/kg por vía intravenosa.

Caballos: 12 mg/kg por VO, o bien 5-20 mg/kg por vía IV, diluido en solución salina.

La DL_{50} en ratas es de 162 ± 14 mg/kg por vía oral.

Efectos adversos

Provoca polifagia, ataxia y letargo. Hay elevación de las enzimas hepáticas. Se ha informado hepatotoxicidad en perros que reciben dosis altas.

Interacciones

Es uno de los inductores más potentes del sistema microsómico enzimático, por lo que puede disminuir la permanencia de otros fármacos (como digitálicos, corticosteroides y teofilina) que son metabolizados por este sistema.

Ventajas de los barbitúricos sobre diazepam y ketamina

El diazepam y la ketamina se pueden administrar cuando existen lesiones o tumores cerebrales, hipertensión intracraneal, antecedentes de epilepsia, hipertensión intraocular y heridas penetrantes de la córnea.

No existe ventaja alguna de los barbitúricos sobre otros anestésicos tratándose de pacientes con deficien-

cias de la función renal, hepática o en enfermos pediátricos. En contraste, la anestesia con diazepam y ketamina ofrece importantes ventajas para la intubación endotraqueal de gatos (sobre todo por manos inexpertas), en pacientes con arritmias ventriculares causadas por traumatismo, en pacientes anémicos y en laparotomías exploratorias, dado que reduce la afluencia sanguínea al bazo.

Propofol

Hasta ahora, la anestesia con agentes inhalados ha sido considerada el método anestésico más seguro, ya que se puede cambiar de plano anestésico con relativa rapidez en virtud de su fácil eliminación pulmonar y porque conlleva la facilidad para brindar respiración asistida. En ocasiones, la imposibilidad económica de utilizar ventilación asistida y hacer el seguimiento electrónico de presión arterial, saturación de oxígeno e integridad cardiaca, obliga al veterinario a buscar sistemas de anestesia ligera con respiración espontánea para la mayoría de sus cirugías. Dado el costo elevado del equipo y los agentes para la anestesia inhalada, se ha contemplado para anestesia al propofol, un agente de acción ultracorta mediante venoclisis continua, o con regulador de flujo, como una opción en lugar de la anestesia inhalada; resulta una alternativa novedosa y comparativamente menos costosa. Esto se aplica en casos de intervenciones hasta de 8 h, en particular en pacientes de alto riesgo, p. ej., aquellos con problemas cardiopulmonares (arritmias, taquicardia supraventricular paroxística, insuficiencia renal, intervenciones urológicas) y también en pacientes geriátricos, pediátricos o politraumatizados.

El propofol es un derivado alquil-fenólico de baja solubilidad en agua, por lo que se le suspende en una solución de aceite de soya al 1.2%, fosfolípidos purificados al 2.25% y lecitina de huevo (1% peso/volumen); con esto se logra una emulsión fina que se aplica por vía IV. Se considera a la solución utilizada para diluir el propofol uno de los elementos lipídicos más fácilmente aceptados para la alimentación parenteral total. Por tanto, no constituye un riesgo para el paciente. Este anestésico se debe almacenar a 25°C y no se debe congelar. En condiciones ideales se puede almacenar hasta por tres años. Se tiene que agitar antes de usarse para restablecer la emulsión; si no se logra un aspecto emulsificado uniforme, no se debe administrar. El propofol incluido en su vehículo se puede diluir únicamente con solución glucosada al 5% para lograr un volumen mayor de aplicación. Esto facilita su uso en venoclisis continua o con regulador de flujo. Esta maniobra de dilución es innecesaria cuando se usa una bomba de infusión programable. Se calcula que el propofol cuenta con una potencia 1.8 superior a la del tiopental y produce un mayor grado de depresión de los reflejos osteotendinosos y oculares.

Farmacocinética

El propofol tiene vida media de 5.3 h y volumen de distribución en el estado estable de 6.5 L/kg. Su tasa de depuración es de 50 ml/kg/min y su tiempo de estancia en el organismo es de 2.2 h. Existen algunas diferencias en las variables cinéticas del propofol entre perros de razas diversas y los lebreles, como el *greyhound.* Estos últimos tardan en despertar de la anestesia, pero al parecer esta diferencia no tiene un significado clínico de importancia. Se biotransforma con eficacia en el hígado y no parece acumularse; se une notablemente a los eritrocitos y proteínas plasmáticas y puede ser desplazado de éstas por opioides, como fentanilo o meperidina, por lo que dosis pequeñas de estos fármacos inducen un efecto anestésico intenso, debido al propofol libre y al efecto del narcótico por sí solo. En otras palabras, su unión a las proteínas plasmáticas se calcula en 97-99%, por lo que si llega a ocurrir un desplazamiento de 1-3% puede aumentar la anestesia hasta en 300%, dado que la concentración de propofol libre en sangre se incrementa en la magnitud referida. Las concentraciones sanguíneas útiles para la inhibición del reflejo palpebral varían entre 1.88 y 3.92 μg/ml. En un estudio se comparó la duración de la recuperación con propofol y con los agentes inhalados, previa inducción (tiopental + halotano), revelando una diferencia de 5 min menos para el propofol.

Indicaciones y dosis

Procedimientos rápidos y de diagnóstico radiológico: se utiliza en perros, gatos y caballos. El propofol disminuye la tensión del esfínter esofágico posterior, por lo que se debe hacer énfasis en un ayuno previo de 8 h o menor y en la medicación con metoclopramida o cisaprida. Por lo general, la inducción a la anestesia con propofol resulta sumamente rápida, sin forcejeo y de duración ultracorta.

Como agente inductor y de mantenimiento: es necesario aplicar dosis repetidas debido a su duración ultracorta, ya que tiene un tiempo promedio de efecto anestésico de 2.5-3.8 min en perros no premedicados y de 2.5-9.4 min en pacientes premedicados con acepromazina. No se han propuesto aún explicaciones para estas diferencias en la duración de la anestesia, pero es probable que se deba a pequeñas modificaciones en la tasa de unión del propofol con las proteínas plasmáticas.

Como anestésico por infusión continua: si se considera su baja toxicidad y su rápida depuración, puede intentarse la infusión continua del propofol en un paciente inducido con este mismo agente, de manera tal que se administre la cantidad de propofol que se esté depurando, con lo que se logra una anestesia dinámica simi-

lar a la obtenida con agentes inhalados. Los cuidados y precauciones preoperatorios requieren consideración aparte, por lo que el lector puede referirse a las publicaciones apropiadas. Se aconseja el uso de preanestesia al inducir anestesia con propofol, ya que además de un tratamiento más adecuado, se reduce el temblor muscular que se presenta con el propofol solo. Para lograr una anestesia balanceada utilizando al propofol como un agente anestésico, se debe utilizar un neuroléptico como la detomidina, un agonista de receptores adrenérgicos α_2 que tiene propiedades sedantes y analgésicas importantes y que resulta útil para complementar el efecto anestésico del propofol.

Perros: a continuación se describen dos formas de administrar el propofol:

1. Se ha usado experimentalmente en dosis de 100 µg/kg y sus efectos cardiovasculares son tolerables, manifestados principalmente por sus efectos agonistas adrenérgicos α_2 en forma de incremento de la presión arterial, bradicardia moderada y aumento variable de la frecuencia respiratoria.
2. Después de evaluar al paciente se aplica una sola dosis de 50-100 µg/kg de detomidina vía IM.
   a) Después de 15 min se aplica propofol vía IV con una dosis de inducción anestésica de 4 mg/kg.
   b) Durante la etapa anestésica, se canaliza al paciente con un catéter largo en la vena cefálica y éste se conecta a una bomba de infusión continua para administrar la dosis de mantenimiento de propofol a razón de 150 µg/kg/min, durante todo el tiempo que se requiera de anestesia. La administración de propofol con bomba de infusión continua no requiere de dilución previa, sino que el agente se toma directamente del frasco, mientras que con venoclisis o regulador de flujo se requiere hacer una dilución 1:5 con solución glucosada al 5%, ya que de esta manera se pueden utilizar volúmenes más grandes y se reduce el error potencial de una sobredosificación.
   c) Si se utiliza un regulador de flujo o venoclisis simple, se debe utilizar un catéter de poco diámetro, para que el flujo del propofol diluido en glucosa al 5% se realice con facilidad. En particular, el manejo de la válvula de paso o del regulador de flujo requiere de atención constante del anestesista, dado que la profundidad de la anestesia varía rápidamente y si no se mantiene un seguimiento estrecho puede provocarse la muerte. En otras palabras, con este procedimiento no se puede realizar un procedimiento quirúrgico-anestésico sin dedicar al paciente la atención absoluta de un anestesista que esté alerta a los cambios en la profundidad de la anestesia. La profundidad y calidad de la anestesia se evalúan mediante la constatación de los reflejos (p. ej., pedal, palpebral), así como de ritmo cardiaco, frecuencia respiratoria, retorno capilar y la aplicación de un estímulo nociceptivo. El reflejo palpebral tarda en desaparecer hasta 5 min, pero la inconsciencia e insensibilidad del paciente indican que se logra una excelente anestesia. Además, durante la cirugía no se incrementa el sangrado capilar. Con el fin de facilitar la dosificación se presenta en el cuadro 34-3 una guía de las proporciones utilizadas de propofol en dilución 1:5 con respecto al peso corporal. Dicho cuadro es de utilidad práctica para cuidar las subdosificaciones o sobredosificaciones en la práctica clínica cotidiana.

Otros usos: al parecer, el efecto del propofol sobre el ritmo cardiaco es de poca trascendencia; no altera la función diastólica y probablemente tampoco la sistólica del ventrículo izquierdo, aunque definitivamente ocurre un decremento de 20% en la presión sanguínea, de 15% en el trabajo cardiaco, de 20% en el volumen sistólico, de 30% en el trabajo sistólico y de 15-25% en la resistencia vascular sistémica. No se ha determinado la manera en que se produce este efecto, ya que tampoco tiene un efecto vasodilatador directo sobre los grandes vasos o el lecho capilar. Se ha especulado que la disminución global del tono adrenérgico produce un decremento de la resistencia periférica, lo que explica que en la inducción con propofol no se reduzca la taquicardia refleja.

Durante la inducción a la anestesia se presentan apneas transitorias reactivas a la mayoría de los reflejos estimulantes, como inserción de una aguja de acupuntura en el filtro nasal, masaje torácico, etc. No obstante, muchos pacientes reaccionan por sí solos al aumento sanguíneo de la PCO_2. Durante la anestesia con propofol, se ha detectado decremento de la ventilación y saturación de CO_2, por lo que se aconseja suplementar con puntas de oxígeno en pacientes con algún tipo de insuficiencia ventilatoria. Es claro que debe tenerse la disponibilidad inmediata de oxígeno, sonda endotraqueal y equipo para aplicar respiración asistida.

El propofol no aumenta la presión intracraneal, no causa hipoxia o isquemia cerebral ni produce liberación de histamina, arritmias cardiacas o broncospasmos, por lo que se puede usar en pacientes politraumatizados, además de que su efecto sobre el sistema cardiovascular es poco nocivo, aun en condiciones de hipovolemia intensa.

En resumen, las ventajas del propofol en infusión continua son:

- Alternativa anestésica con un agente de amplio margen de seguridad.
- Rápida inducción.
- Inducción y recuperación suaves, sin excitación.

Cuadro 34-3. Guía para dosificación por infusión intravenosa de propofol en perros

Peso kg/ vía oral	DS mg/kg* inducción 4.00	DS (ml) 10.00	DS INFUS (mg/kg/min) 0.15	DS (ml/mg/ min) 10.00	DS INFUS (mg/kg/h) 60.00	DS (ml) 10.00	DS PRF-GL DIL 1:2 ml	DS PRF-GL DIL 1:3 ml	DS PRF-GL DIL 1:4 ml	DS PRF-GL DIL 1:5 ml
0.50	2.00	0.20	0.08	0.01	4.50	0.45	0.90	1.35	1.80	2.25
1.00	4.00	0.10	0.15	0.02	9.00	0.90	1.80	2.70	3.60	4.50
1.50	6.00	0.30	0.23	0.02	13.50	1.35	2.70	4.05	5.40	6.75
2.00	8.00	0.80	0.30	0.03	18.00	1.80	3.60	5.40	7.20	9.00
2.50	10.00	1.00	0.36	0.04	22.50	2.25	4.50	6.75	9.00	11.25
3.00	12.00	1.20	0.45	0.05	27.00	2.70	5.40	8.10	10.80	13.50
3.50	14.00	1.40	0.53	0.05	31.50	3.15	6.30	9.45	12.60	15.75
4.00	16.00	1.60	0.60	0.06	36.00	3.60	7.20	10.80	14.40	18.00
4.50	18.00	1.80	0.68	0.07	40.50	4.05	8.10	12.15	16.20	20.25
5.00	20.00	2.00	0.75	0.08	45.00	4.50	9.00	13.50	18.00	22.50
5.50	22.00	2.20	0.83	0.09	49.50	4.95	9.90	14.85	19.50	24.75
6.00	24.00	2.40	0.90	0.10	54.00	5.40	10.80	16.20	21.60	27.00
6.50	26.00	2.60	0.98	0.11	58.50	5.85	11.70	17.55	23.40	29.25
7.00	8.00	2.80	1.05	0.11	63.00	6.30	12.60	18.90	25.20	31.50
7.50	30.00	3.00	1.13	0.12	67.50	6.75	13.50	20.25	27.00	33.75
8.00	32.00	3.20	1.20	0.13	72.00	7.20	14.40	21.60	28.80	36.00
8.50	34.00	3.40	1.28	0.13	76.50	7.65	15.30	22.95	30.60	38.25
9.00	36.00	3.60	1.35	0.14	81.00	8.10	16.20	24.30	32.40	40.50
9.50	38.00	3.81	1.43	0.15	85.50	8.55	17.10	25.65	34.20	42.75
10.00	40.00	4.00	1.50	0.16	90.00	9.00	18.00	27.00	36.00	45.00
10.50	42.00	4.20	1.58	0.17	94.50	9.45	18.90	28.35	37.80	47.25
11.00	44.00	4.40	1.65	0.17	99.00	9.90	20.70	29.70	39.60	49.50
11.50	46.00	4.60	1.76	0.18	103.50	10.35	21.60	31.05	41.40	51.72
12.00	48.00	4.80	1.80	0.19	108.00	10.80	22.50	32.40	43.20	54.00
12.50	50.00	5.00	1.88	0.20	112.50	11.25	23.40	33.75	45.00	56.25
13.00	52.00	5.20	1.95	0.20	117.00	11.70	24.30	35.10	46.80	58.50
13.50	54.00	5.40	2.03	0.21	121.50	12.15	25.20	36.45	48.60	60.75
14.00	56.00	5.60	2.10	0.22	126.00	12.60	26.10	37.80	50.40	63.00
14.50	58.00	5.80	2.18	0.23	130.50	13.05	27.00	39.15	52.20	65.25
15.00	60.00	6.00	2.25	0.23	135.00	13.50	27.90	40.50	54.00	67.50
15.50	62.00	6.20	2.33	0.24	139.50	13.95	28.80	41.85	55.80	69.75
16.00	64.00	6.40	2.40	0.25	144.00	14.40	29.70	43.20	57.60	72.00
16.50	66.00	6.60	2.48	0.26	148.50	14.85	30.60	44.55	59.40	74.25
17.00	68.00	6.80	2.55	0.26	153.00	15.30	31.50	45.90	61.20	76.50
17.50	70.00	7.00	2.63	0.27	157.50	15.75	32.40	47.25	63.00	78.75
18.00	72.00	7.20	2.70	0.28	162.00	16.20	36.00	48.60	64.80	81.00
18.50	74.00	7.40	2.78	0.29	166.50	16.65	36.90	49.90	66.60	83.25
19.00	76.00	7.60	2.85	0.29	171.00	17.10	37.80	51.30	68.40	85.50
19.50	78.00	7.80	2.93	0.30	175.50	17.55	38.70	52.65	70.20	87.75
20.00	80.00	8.00	3.00	0.31	180.00	18.00	39.60	54.00	72.00	90.00

Cuadro 34-3. Guía para dosificación por infusión intravenosa de propofol en perros *(continuación)*

Peso kg/ vía oral	DS mg/kg* inducción 4.00	DS (ml) 10.00	DS INFUS (mg/kg/min) 0.15	DS (ml/mg/ min) 10.00	DS INFUS (mg/kg/h) 60.00	DS (ml) 10.00	DS PRF-GL DIL 1:2 ml	DS PRF-GL DIL 1:3 ml	DS PRF-GL DIL 1:4 ml	DS PRF-GL DIL 1:5 ml
20.50	82.00	8.20	3.08	0.32	184.50	18.45	40.50	55.35	73.80	92.25
21.00	84.00	8.40	3.15	0.32	89.00	18.90	41.40	56.70	75.60	94.50
21.50	86.00	8.60	3.23	0.33	193.50	19.35	42.30	58.06	77.40	96.75
22.00	88.00	8.80	3.30	0.34	198.00	19.80	43.20	59.40	79.20	99.00
22.50	90.00	9.00	3.38	0.35	202.50	20.25	44.10	60.75	81.00	101.25
23.00	92.00	9.20	3.45	0.35	207.00	20.70	45.00	62.10	82.80	103.50
23.50	94.00	9.40	3.53	0.36	211.50	21.15	45.90	63.45	84.60	105.75
24.00	96.00	9.60	3.60	0.37	216.00	21.60	46.80	64.80	86.40	108.00
24.50	98.00	9.80	3.68	0.38	220.50	22.05	47.70	66.15	88.20	110.25
25.00	100.00	10.00	3.75	0.38	225.00	22.50	48.60	67.50	90.00	112.50
25.50	102.00	10.20	3.83	0.40	229.50	22.95	49.50	68.85	91.80	114.75
26.00	104.00	10.40	3.90	0.41	234.00	23.40	50.40	70.20	93.60	117.00
26.50	106.00	10.60	3.98	0.41	238.50	23.85	51.30	71.55	95.40	119.25
27.00	108.00	10.80	4.05	0.42	243.00	24.30	52.20	72.90	97.20	121.50
27.50	110.00	11.00	4.13	0.43	247.50	24.75	53.10	74.25	99.00	123.75
28.00	112.00	11.20	4.20	0.44	252.00	25.20	54.00	75.60	100.80	126.00
28.50	114.00	11.40	4.28	0.44	256.50	25.65	54.90	76.95	102.60	128.25
29.00	116.00	11.60	4.35	0.45	261.00	26.10	55.80	78.30	104.40	130.50
29.50	118.00	11.80	4.43	0.46	265.50	26.55	56.70	79.65	106.20	132.75
30.00	120.00	12.00	4.50	0.47	270.00	27.00	57.60	81.00	108.00	135.00
30.50	122.00	12.20	4.58	0.47	274.50	27.45	58.50	82.35	109.80	137.25
31.00	124.00	12.40	4.65	0.48	279.00	27.90	59.40	83.70	111.60	139.50
31.50	126.00	12.60	4.73	0.49	283.50	28.35	60.30	85.05	113.40	141.75
32.00	128.00	12.80	4.80	0.50	288.00	28.80	61.20	86.40	115.20	144.00
32.50	130.00	13.00	4.88	0.50	292.50	29.25	62.10	87.75	117.00	146.25
33.00	132.00	13.20	4.95	0.51	297.00	29.70	63.00	89.10	118.80	148.50
33.50	134.00	13.40	5.03	0.52	301.50	30.15	63.90	90.45	120.60	150.75
34.00	136.00	13.60	5.10	0.53	306.00	30.60	64.80	91.80	122.40	153.00
34.50	138.00	13.80	5.18	0.53	310.50	31.05	65.70	93.15	124.20	155.25
35.00	140.00	14.00	5.25	0.54	315.00	31.50	66.60	94.50	126.00	157.50
35.50	142.00	14.20	5.33	0.55	319.50	31.95	67.50	95.85	127.80	159.75
36.00	144.00	14.40	5.40	0.56	324.00	32.40	68.40	97.20	129.60	162.00
36.50	146.00	14.60	5.48	0.56	328.50	32.85	69.30	98.55	131.40	164.25
37.00	148.00	14.80	5.55	0.57	333.00	33.30	70.00	99.90	133.20	166.50
37.50	150.00	15.00	5.63	0.58	337.50	33.75	70.20	101.25	135.00	168.75
38.00	152.00	15.20	5.70	0.59	342.00	34.20	70.20	102.60	136.80	171.00
38.50	154.00	15.40	5.78	0.59	346.50	34.65	70.20	103.95	138.60	173.25
39.00	156.00	15.60	5.85	0.59	351.00	35.10	70.20	105.30	140.40	175.50
39.50	158.00	15.80	5.93	0.59	355.50	35.55	71.10	106.65	142.20	177.75
40.00	160.00	16.00	6.00	0.60	360.00	36.00	72.00	108.00	144.00	180.00

*La dosis se reduce 30 a 50% con premedicación.
DS = dosis; PRF = propofol; GL = solución glucosada al 5%; INFUS = infusión.

- Buen grado de analgesia.
- Ausencia de efectos importantes en la integridad respiratoria y cardiovascular.
- Escasa o nula interferencia en la actividad del miocardio.
- Anestesia ágil que permite cambios rápidos de profundidad anestésica.
- Regreso más rápido al estado de conciencia que con los agentes inhalados.
- Compatible con la mayoría de los depresores del SNC.
- No se producen gases residuales que afecten al cirujano y al anestesista.

Sus desventajas son:

- Se requiere vigilancia continua y, por tanto, presencia de un anestesista.
- Costo un poco más alto que el de otras anestesias.
- Recuperación lenta en un bajo número de pacientes.
- Potenciación considerable y hasta peligrosa si se combina con un narcótico.

Interacciones

El propofol se puede emplear como anestésico sin premedicación; sin embargo, con el uso de neurolépticos se reduce su dosis hasta 30%. Se menciona su uso con acepromacina, con clorhidrato de propiopromacina, en ocasiones con diazepam (0.1 mg/kg), fentanil (5 µg/kg) y también con xilacina. Por ejemplo, la dosis de inducción en pacientes premedicados es de 2.8 mg/kg y sin premedicación es de 4.7 mg/kg. Para procedimientos que requieren una profundización especial se ha recomendado el uso de propofol como inductor (0.5 mg/kg), seguido de alfentanil (25 µg/kg) para profundizar, seguidos de dosis de mantenimiento de propofol en infusión continua a razón de 140 a 180 µg/kg/min. Se puede lograr una relajación muscular adicional con vecuronio (100 µg/kg). Esta mezcla induce depresión respiratoria, que puede revertirse con nalbufina (10 µg dosis total) de ser necesario. Es claro que esta combinación da un tiempo prolongado de anestesia y se puede considerar como excesiva para la mayoría de los casos. Estaría indicada, por ejemplo, junto con ventilación asistida para la operación de las cataratas, ya que el movimiento ocular se reduce casi por completo. La anestesia con propofol puede también complementarse con ketamina y buprenorfina, y es posible una mayor relajación con besilato de atracurio (0.4 mg/kg). De hecho, la depuración del propofol es tan rápida que se le puede combinar con la mayor parte de los agentes psicotrópicos disponibles sin problema, aunque nunca son significativos en la misma solución.

Efectos adversos

En estudios de toxicosis hepática se llegó a la conclusión de que el propofol no afecta el funcionamiento de este órgano, tras evaluarlo mediante la determinación de enzimas clave como ASP, ALT, FAS, colesterol y pruebas de excreción de bromosulftaleína. No obstante, se ha informado de algunos casos de anestesia anormalmente prolongada en los que no se dieron explicaciones de entidades patológicas específicas. Es posible pensar que puede existir alguna predisposición del individuo al efecto tóxico del propofol, ya que sólo en un caso los autores encontraron una reacción tóxica letal de rápida evolución en un paciente en el periodo posquirúrgico. A la necropsia se encontraron cambios que permiten sugerir la existencia de un órgano blanco: el hígado. Esta observación no ha sido validada en la bibliografía, y aún es difícil relacionar al propofol con toxicosis hepática, en particular por la gran cantidad de informes que sugiere lo contrario.

El propofol ha demostrado eficacia en el tratamiento de urgencias neurológicas como el estado convulsivo cuando ha fallado la administración de diazepam y difenilhidantoína. En veterinaria, se ha informado de casos de excitación incluyendo temblor muscular, opistótonos, hipertensión de miembros y movimientos mandibulares. Estos efectos se presentan en conjunto o individualmente, son pasajeros y pueden resolverse rápidamente con la administración de diazepam (de manera dependiente de la dosis). Los autores no se han enfrentado a este caso, por lo que es factible pensar que la incidencia sea menor del 8%. No produce flebitis o dolor grave en el sitio de aplicación. El propofol no produce fase de excitación durante la inducción o la recuperación de la anestesia. Empero, se ha informado en casos aislados de una excitación ligera cuando se usa propofol sin premedicación.

En un solo caso de 60 anestesias con propofol por infusión continua se presentó una muerte atribuible al anestésico y no al procedimiento anestésico. En ese caso, 12 h después de la cirugía se presentaron crisis convulsivas y rápidamente se agravó el cuadro hasta llegar a la muerte. La necropsia mostró que en el hígado había extensas áreas de color rojo oscuro que alternaban con zonas pálidas y que delimitaban a los lóbulos hepáticos. El examen microscópico reveló extensas áreas de necrosis coagulativa y congestión, así como acumulación de pigmento biliar en algunos espacios. A pesar de la posible relación entre propofol y esta necrosis hepática, no es posible establecer una correlación causa-efecto basándose en un solo caso y dado que no hay otros informes en la literatura.

En otros dos casos, los pacientes presentaron un tiempo prolongado de recuperación de 6.45 y 12 h, respectivamente, aunque sin alteración orgánica clara.

Etomidato

Es un fármaco con amplio margen terapéutico, introducido en la práctica médica clínica en 1972. Su uso es aún esporádico en la práctica veterinaria, aunque esto se ha incrementado recientemente debido a su redescubrimiento.

Farmacocinética

Es un agente de acción rápida, que provoca pérdida de la conciencia en 15-29 s. En situaciones en que se requiere una técnica de inducción de secuencia rápida, el etomidato es adecuado. Tiene duración de acción ultracorta (8.20 min), dependiendo de la dosis administrada, con recuperación relativamente rápida (10.40 min). También es adecuado para procedimientos no dolorosos de corta duración (15-20 min).

La vida media de eliminación relativamente corta y la remoción rápida del etomidato lo hacen un fármaco adecuado para administración en dosis única. Sin embargo, genera supresión adrenocortical, lo que limita su uso a una dosis única.

Indicaciones y dosis

Algunos anestesistas consideran que la seguridad relativa del etomidato y la ausencia de efectos cardiovasculares y respiratorios comparados con lo observado con tiopental, o con ketamina o propofol, hacen del etomidato el agente de elección para la inducción en perros que tienen enfermedades cardiovasculares o enfermedades que resulten en inestabilidad hemodinámica. Las ventajas del etomidato se resumen así:

- Es el agente de inducción recomendado cuando la estabilidad hemodinámica es importante. Ha sido recomendado en pacientes veterinarios con enfermedad cardiovascular preexistente y/o alteraciones en el ritmo cardiaco. Es un agente inductor útil en perros jóvenes con enfermedad cardiaca congénita grave, ya que la inducción es a menudo más suave y más completa que la producida por opioides.
- Induce depresión respiratoria mínima y por eso es un agente indicado cuando la estabilidad ventilatoria es importante.
- Disminuye la presión intracraneal en pacientes con hipertensión intracraneal y es un buen agente de inducción cuando hay enfermedad cardiovascular concomitante o hipovolemia por traumatismo.
- El etomidato es un anticonvulsivo eficaz; sin embargo, puede activar focos de convulsiones, por lo cual se aconseja tener precaución en perros con epilepsia.
- En pacientes que requieren cesárea, es el agente de inducción preferido si coexisten trastornos sistémicos moderados a graves.
- Disminuye la presión intraocular y es un buen agente de inducción en perros con desmetoceles o laceraciones corneales asociadas a otros traumatismos sistémicos.
- No predispone a hipertermia maligna y por lo tanto es un agente de inducción adecuado en perros diagnosticados con esta enfermedad o sospechosos de tenerla.

Perros: la dosis para inducción de anestesia con etomidato en perros saludables con y sin premedicación varía de 0.5 a 2.2 mg/kg, con media de 1.1 ± 0.4 mg/kg. La dosis media en perros no premedicados es de 1.3 mg/kg, mientras que la premedicación disminuye la dosis media a 1.0 mg/kg.

Efectos adversos

La infusión de etomidato puede causar hemólisis intravascular clínicamente significativa con hemoglobinemia y bilirrubinemia, pero se mantienen la concentración de hemoglobina y el hematócrito. Se supone que el mecanismo de hemólisis está asociado con la alta osmolalidad debido al diluyente propilenglicol. También se ha informado que la infusión de etomidato a altas dosis causa toxicidad por el propilenglicol, generando un estado hiperosmolar con acidosis láctica. Debido a la hemoglobinemia, el etomidato debe ser usado con precaución en pacientes con enfermedad renal.

Las inducciones de anestesia con etomidato están asociadas con mayor frecuencia de excitación, mioclonos (movimientos involuntarios espontáneos del músculo, temblor o hipertonicidad), dolor a la inyección y vómito en perros. La frecuencia de los efectos secundarios depende de la dosis y puede reducirse con medicación preanestésica. Para evitar excitación, mioclonos y movimientos musculares involuntarios, se recomienda usar siempre diazepam.

El etomidato es el más costoso de los agentes anestésicos inyectables, y no está disponible en muchos países. En la solución comercialmente disponible, el diluyente es propilenglicol al 35%, el cual puede causar hemólisis, dolor a la inyección y tromboflebitis.

La inducción y la recuperación pueden no ser suaves y acompañarse de mioclonos y excitación. Ocurre supresión adrenocortical después de dosis de inducción o de mantenimiento. Aunque su uso como agente inductor de la anestesia se considera seguro, no debe administrarse como infusión para el mantenimiento de la anestesia.

Interacciones

La recuperación del etomidato es relativamente rápida pero pueden ocurrir excitación y movimientos musculares involuntarios. Nuevamente, estos efectos secundarios pueden ser suprimidos con premedicación. Los perros premedicados con acepromazina (0.04 mg/kg) y a los cuales se administró etomidato (1 mg/kg) se mantuvieron en recumbencia por 13 min y se incorporaron en 18 min. Usualmente, cuando se anestesia con etomidato la premedicación se hace con diazepam (0.5 mg/kg).

35 Anestesia con esteroides

Este capítulo comprende:

Antecedentes

En 1941, Selye intentó conseguir anestesia general mediante el uso de esteroides. Desde entonces se reconocieron dos ventajas de éstos respecto a los barbitúricos:

- Amplio margen terapéutico
- La denominación de la anestesia depende de la depuración (biotransformación hepática y excreción), no de su redistribución, lo cual gradúa mejor la recuperación y evita la sobredosificación

Sin embargo, el mayor problema era la solubilidad en agua y los efectos colaterales de los compuestos que se añadían para hacer al esteroide más soluble. Selye descubrió que cualquier esteroide (testosterona, progesterona, etc.) podía inducir anestesia si se aplicaba en grandes dosis por vía IV, especialmente si había hipofunción hepática. En orden descendente de potencia anestésica, algunos esteroides son:

1. Pregnanediona (17-etil-etiocolano-3,20-diona)
2. Acetato de desoxicorticosterona (acetato de 17-etil-4-androsteno-3-20-diona-01)
3. Progesterona (17-etil-4-androsteno-3,20-diona)
4. Deshidrocorticosterona (17-etil-4-androsteno-3,11,20-triona-21-01)

De estos compuestos, se sabe que la pregnanediona no tiene efectos hormonales conocidos y la similitud estructural más relevante entre ellos es que poseen un radical O= en los extremos de cada esteroide. En comparación con otros anestésicos de acción ultracorta del tipo de los barbitúricos, los esteroides tienen las siguientes características:

1. Larga inducción (3-4 min)
2. Duración similar a la del tiopental
3. Mayor margen de seguridad

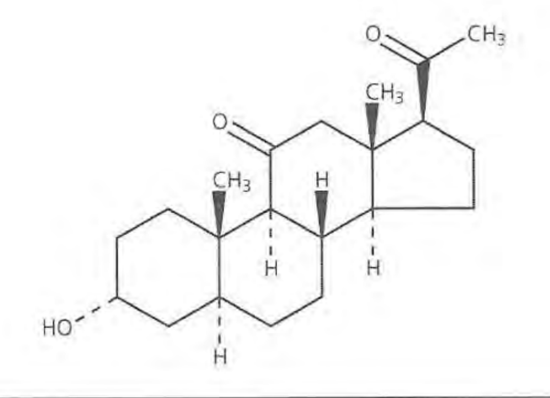


Fig. 35-1. Fórmula estructural de la alfaxalona.

El compuesto inicialmente probado en la clínica fue la hidroxidiona, que mostró ser menos depresora de la respiración que los barbitúricos, además de no originar vómito o náusea e inducir una recuperación descrita incluso como eufórica. Sin embargo, aún no era lo suficientemente soluble, causaba tromboflebitis, era poco potente y su inducción era muy lenta. Más tarde se formuló el compuesto conocido como alfaxalona.

Alfaxalona o Altesín®

Su nombre químico es (3α,5α)-3-hidroxipregnona-11, 20-diona (fig. 35-1); tiene peso molecular de 332.5 Da y su fórmula condensada es $C_{21}H_{32}O_3$. Se encuentra en combinación con alfadolona (9 y 3 mg/ml, respectivamente) disueltos en aceite de ricino oxietilado al 20%, con lo cual se obtiene un compuesto con propiedades anestésicas; dicho compuesto es soluble en agua a razón de 9-10 mg/mililitro.

En comparación con otros agentes barbitúricos y aun con el propofol, se le considera el más potente y el de más amplio margen de seguridad, como lo muestra el cuadro 35-1. Con dosis repetidas (hasta 10 veces), no aumenta el tiempo de anestesia más allá de lo esperado (máximo 10 min), mientras que la repetición de la dosis

Cuadro 35-1. Comparación de la potencia y la seguridad de la alfaxalona con las de otros anestésicos

Anestésico	Dosis anestésica 50% mg/kg	Dosis letal 50% mg/kg	Margen terapéutico
Tiopental	13.2	90.5	6.9
Metohexital	5.4	39.4	7.4
Ketamina	12.7	108	8.5
Hidroxidiona	18.0	311	17.3
Alfaxalona	1.8	54.7	30.4

de tiopental (cinco veces) induce anestesia de hasta 5 h, por lo que se dice que la alfaxalona tiene efecto acumulativo mínimo.

Farmacocinética

A pesar de que se metaboliza vía hepática, no ejerce efecto hepatotóxico. No obstante lo anterior, la anestesia se incrementa en el paciente con deficiencia hepática.

Indicaciones y dosis

GATOS: es un buen inductor para la anestesia inhalada. Genera anestesia de corta duración en los gatos, ideal para cirugía menor; debido a que reduce la presión intraocular se le prefiere como agente inductor en este tipo de cirugías. Además, es el fármaco ideal en operaciones de animales considerados como portadores de riesgo quirúrgico, excepto cuando el paciente es incapaz de mantener el gasto cardiaco aumentando la frecuencia cardiaca. Tal situación se presenta en animales con defectos de conducción o bloqueos cardiacos parciales, peculiaridad que generalmente se detecta en la auscultación preoperatoria y el electrocardiograma.

En el gato, dosis de 7-8 mg/kg vía IV inducen 5-10 min de anestesia quirúrgica; la dosis puede incrementarse hasta 20 mg/kg, con lo que se obtiene sólo una ligera depresión respiratoria con anestesia quirúrgica de 10-15 min, ideal para intubación con fines de anestesia inhalada (cuadro 35-2).

La alfaxalona provoca movimientos musculares involuntarios de poca importancia y no modifica la respuesta a los relajantes musculares. Reduce invariablemente la presión sistólica, pero sus consecuencias son de poca relevancia clínica. No aumenta las arritmias dependientes de adrenalina en el paciente mantenido con halotano o metoxifluorano, e incluso las previene en cierto grado.

Cuadro 35-2. Dosis de alfaxalona utilizadas en gatos y monos

Especie	Dosis (mg/kg) por vía IV	Duración de la anestesia (min)
Gato	0.36	1
	1.2	8
	3.6	22
	10.8	112
	32.4	muerte
Mono	0.36	1
	1.2	6
	3.6	24
	10.5	30
	32.4	81

A diferencia de sus congéneres, no induce tromboflebitis cuando se aplica por vía IV y no produce efectos hormonales.

OTROS: se le ha utilizado en primates con magníficos resultados en dosis promedio de 10-20 mg/kg, para lograr una anestesia de alrededor de 30 minutos.

Efectos adversos

La alfaxalona se usa en gatos y nunca en perros, debido a que el diluyente cremofor-L induce en estos últimos una reacción anafilactoide, por liberación masiva de histamina. Al administrarse rápidamente pueden presentarse hipo, tos, laringospasmo, edema de belfos y párpados. Dosis mayores de 30 mg pueden originar choque cardiovascular, apnea y la muerte en perros.

Interacciones

Se ha informado que la alfaxalona induce taquicardia, por lo que la administración conjunta con atropina debe evaluarse más a fondo, aunque el efecto cardioacelerador aparentemente no es peligroso.

Gliceril-guayacol-éter (guaifenesín)

Desde 1940 se sabe que el gliceril-guayacol-éter actúa como relajante muscular, pero no se incorporó al uso anestésico sino hasta mediados del decenio de 1960. En Europa, desde hace varias decenios se le ha descrito como uno de los fármacos con mayor margen de seguridad para caballos.

Su nombre químico es 3-(2-metoxifenoxi)-1,2-propanodiol (fig. 35-2); tiene peso molecular de 198.2 Da y su fórmula condensada es $C_{10}H_{14}O_4$. Es un polvo blanco de sabor amargo que puede disolverse hasta 30-35% en agua caliente. Es fotosensible. Tiende a precipitarse después de unas 6-8 h, y tal comportamiento hace preferible su preparación poco antes de la anestesia. En todo caso, pueden disolverse de nuevo los cristales poniéndolo en baño María; la disminución de la eficacia es relativa-

Fig. 35-2. Fórmula estructural del gliceril-guayacol-éter.

mente poca a la primera precipitación. Para caballos se le prepara al 5% con 50% de dextrosa en 1 L en el autoclave, pero se le puede preparar al 10% o más. Antes se creía que su aplicación a más del 5% inducía hemólisis; se ha encontrado que este efecto es mínimo y al 10% brinda al anestesista la capacidad de manipular la dosis mas fácilmente.

Farmacodinámica

El mecanismo esencial del fármaco es como relajante muscular central; actúa en cerebro y sobre todo en médula espinal y formación reticular. Induce una evidente relajación muscular sin pérdida total de la conciencia. Disminuye drásticamente las respuestas reflejas polisinápticas al deprimir las neuronas internunciales o de Renshaw y otras vías aún no identificadas, lo que confiere al fármaco efectos hipnóticos, sedantes y analgésicos adicionales y que aparentemente se deben en parte a efectos directos sobre la formación reticular. La parálisis flácida resultante es menos selectiva por los músculos intercostales y sólo los afecta con dosis altas; en este caso la respiración continúa por acción diafragmática, función ésta aún más difícil de deprimir. Relaja los músculos laríngeos y faríngeos.

Farmacocinética

Se administra por vía IV rápida en caballos y vacas e incluso en perros, aunque el volumen habitual que se requiere hace que en esta última especie no se le emplee de modo habitual. En caballos comienza su efecto en 2 min. Se distribuye y redistribuye rápidamente, por lo que su efecto dura escasos 20 min en la mayoría de los casos. Atraviesa la placenta y no se conocen sus efectos. Se inactiva rápidamente por acción del sistema microsómico hepático, y por ello es posible sugerir que la anestesia y relajación terminan debido a una acción combinada de redistribución y metabolización. Se elimina en orina.

Indicaciones y dosis

El guaifenesín es uno de los anestésicos más utilizados en caballos en el mundo entero.

CABALLOS: la dosis en caballos es de 110-130 mg/kg, y esta misma puede aplicarse a las vacas. Es posible usar la siguiente secuencia:

a) 30 mg de acetilpromacina/caballo adulto o cualquier otro tranquilizante útil en equinos (CDP, xilacina, detomidina, romitidina).
b) Cuando ha hecho efecto el tranquilizante, se administra por vía IV rápida (con aplicador para grandes especies) una dosis de 100 mg/kg de solución de guaifenesín al 5% sujetando la cabeza y cola para que la caída sea suave.
c) Si se requiere de una duración de más de 20 min, se aconseja agregar tiopental a la solución inmediatamente antes de administrar.

Esta secuencia de tranquilizante-guaifenesín con barbitúrico puede facilitar operaciones hasta por 1 h. Se recomienda el uso de catéteres largos números 12 a 14. Si se requiere de mantenimiento, lo aconsejable es el empleo de halotano. Como expectorante en caballos la dosis es de 3 mg/kg por vía oral.

A pesar de que se ha dicho que soluciones de más de 5% producen hemólisis y tromboflebitis, informes recientes indican que pueden usarse soluciones al 20% e incluso al 33.3%, con efectos mínimos sobre los parámetros hemáticos básicos. De manera intermedia, y para reducir las complicaciones inherentes al manejo de grandes volúmenes intravenosos, se sugiere el uso de soluciones al 10-15%, que no inducen cambios hemáticos estadísticamente diferentes de los observados con soluciones al 5 por ciento.

PERROS: si se administra sólo guaifenesín la dosis es de 44-88 mg/kg por vía IV; o bien, 33-88 mg/kg vía IV de guaifenesín con 2.2-6.6 mg/kg de tiamilal o 1.1 mg/kg de ketamina.

En estados de intoxicación por estricnina puede administrarse a razón de 110 mg/kg por vía intravenosa.

BOVINOS: si se administra sólo guaifenesín, la dosis es de 66-132 mg/kg por vía IV; o bien, 44-88 mg/kg por vía IV de guaifenesín con 2.2-6.6 mg/kg de tiamilal o 0.66-1.1 mg/kg de ketamina.

CERDOS: si se administra sólo guaifenesín, la dosis es de 44-88 mg/kg por vía IV; o bien, 33-88 mg/kg por vía IV de guaifenesín con 2.2-6.6 mg/kg de tiamilal o 0.66-1.1 mg/kg de ketamina.

CAPRINOS: si se administra sólo guaifenesín, la dosis es de 66-132 mg/kg vía IV; o bien, 44-88 mg/kg vía IV de guaifenesín con 0.66-1.1 mg/kg de ketamina.

Efectos adversos

Las constantes fisiológicas se ven mínimamente afectadas. Algunos estudios indican que hay decremento de la presión parcial de oxígeno arterial; empero, no es suficiente para inducir hipoxia clínica. Inicialmente se pensaba que las propiedades irritantes del guaifenesín causaban aumento de la frecuencia respiratoria, pero ahora se sabe que ni ésta ni el volumen corriente se ven afectados. Se cree que la leucocitosis moderada que induce este fármaco se debe a la tensión emocional, ya

que no se logra inconsciencia total. Puede notarse una leve hipotensión arterial, pero la integridad cardiovascular es notable en general. Puede producir tromboflebitis, por lo que se recomienda el uso de catéteres largos.

Efectos de la sobredosis

El guaifenesín induce rigidez muscular con el doble de la dosis recomendada, lo cual es difícil que ocurra en la práctica. Si se administran otros 400 ml adicionales deja de haber rigidez, y se presenta flacidez y puede sobrevenir el paro respiratorio, aunque por lo general esto sucede cuando el corazón se detiene de manera simultánea. Se calcula que en equinos se requiere 3.5 veces más la dosis de 130 mg/kg para inducir paro detectable en un electroencefalograma y en el electrocardiograma. La motilidad GI puede aumentar. No tiene un antídoto específico.

Interacciones

Puede administrarse con agua estéril, ketamina, pentobarbital, tiamilal, tiopental y xilazina. No debe administrarse con anticolinérgicos (fisostigmina, neostigmina, piridostigmina, edrofonio). Para que la hemólisis sea mínima debe añadirse siempre 5% de dextrosa o glucosa. Aunque se han recomendado otros barbitúricos para la mezcla mencionada, por ejemplo el pentobarbital, se prefiere el pentotal debido a que la experiencia ha demostrado gran seguridad con el uso de éste.

Otro protocolo de anestesia de gran utilidad y preferido por muchos clínicos consiste en administrar por vía IM 2.2 mg/kg de xilacina; 15 min después, 1.7 mg/kg de ketamina e inmediatamente después, glicerol-guayacol-éter al 5% hasta obtener efecto.

En ovejas, cabras, vacas y venados se recomienda solamente atropina como preanestésico (0.045 mg/kg) y gliceril-guayacol-éter al 5% con pentotal. En caballos, si se va a manipular el ojo (bloqueo del reflejo oculocardiaco) o se sospecha de un bloqueo auriculoventricular o bien la manipulación visceral puede activar una respuesta vagal, se puede utilizar atropina (0.01-0.02 mg/kg), administrando enseguida 1 L de aceite mineral por sonda nasogastroesofágica para minimizar el efecto de íleo paralítico.

Hidrato de cloral

Diebrich utilizó el hidrato de cloral por primera vez en medicina en 1869 por su capacidad de liberar cloroformo *in vitro*, aunque posteriormente se comprobó que no era así. También fue uno de los primeros hipnóticos utilizados en cirugía veterinaria. Desde 1975, fecha en que por primera vez se inyectó por vía IV en caballos, se ha venido utilizando para inducir anestesia quirúrgica en esta especie. Es un producto volátil con olor aromático y penetrante. Es una sustancia cristalina de color blanco con olor parecido al del melón. Su fórmula condensada es $C_2H_3Cl_3O_2$ y tiene peso molecular de 165.4 daltones.

Farmacocinética

El hidrato de cloral se absorbe muy bien del tubo GI. Al administrarlo por vía IV en perros, una pequeña parte se oxida a ácido tricloroacético, y la mayor parte del resto se reduce a tricloroetanol debido a la acción de la deshidrogenasa alcohólica en hígado, como se muestra en la figura 35-3. Posteriormente el tricloroetanol se conjuga sobre todo en el hígado con ácido glucurónico para formar ácido uroclorálico, sin actividad hipnótica.

El hidrato de cloral y el tricloroetanol son muy liposolubles, por lo que atraviesan con facilidad las membranas por permeabilidad y así entran en las células de todo el organismo; se les ha detectado en líquido cefalorraquídeo, leche y sangre fetal. Se ha establecido que el tricloroetanol posee vida media plasmática de 4-12 h en el caballo.

Indicaciones y dosis

No es buen analgésico. Puede administrarse por VO, IP e IV en el primer paso para lograr un efecto hipnótico únicamente. El hidrato de cloral se ha utilizado en diferentes concentraciones por vía IV; sin embargo, se recomienda que durante su aplicación por esta vía, la concentración no exceda de 7%. El hidrato de cloral y el tricloroetanol producen depresión cerebral y reducen la excitabilidad refleja aunque no totalmente en el caballo.

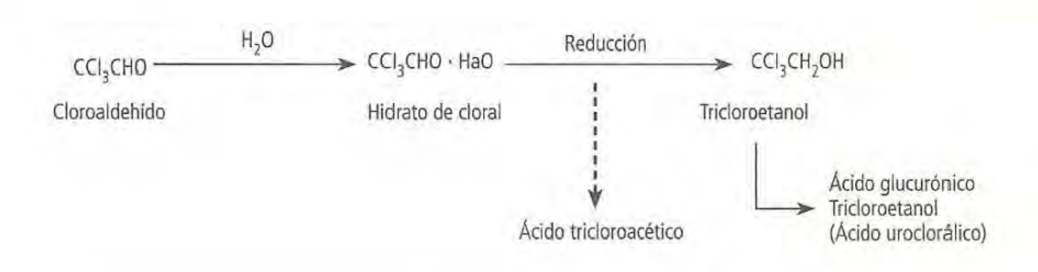


Fig. 35-3. Formación y destino del hidrato de cloral.

Cuadro 35-3. Dosis de hidrato de cloral por VO para el caballo

Tipo de caballo	Dosis para narcosis ligera	Dosis para narcosis media	Dosis para narcosis profunda
De caza	37 g	52 g	67 g
De tiro	45 g	60 g	75 g
De tiro pesado	52 g	75 g	90 g

El hidrato de cloral induce anestesia profunda de varias horas de duración.

Caballos: puede tener los siguientes usos (cuadro 35-3):

a) Como hipnótico la dosis es de 5 g/50 kg VO; la duración es de 10-20 minutos.
b) Por vía IV, la dosis es de 5.9 g/50 kg (60-200 mg/kg) en caballos de poco peso. Una dosis ligeramente menor produce un efecto anestésico semejante en animales más pesados, aunque en la mayor parte de los casos debe administrarse a efecto deteniendo la infusión antes del plano deseado. En animales de un año pueden necesitarse hasta 6.3 g/50 kilogramos.
c) La dosis es de 15-45 g/caballo para casos de cólico, aprovechando su efecto carminativo (que evita la formación de gas).

Bovinos: también se recomienda la anestesia con este fármaco en becerros para cirugía abdominal. La dosis es de 15-45 g por vía oral.

Como sedante la dosis es de 50-70 mg/kg por vía IV y de 10 g/45 kg por vía oral.

Cerdos: en cerdas se usa en casi todos los procedimientos quirúrgicos, a razón de 12 g/25 kg por VO con sonda gástrica.

Perro: se ha utilizado al hidrato de cloral en solución al 30% por vía IV en dosis de 0.3-1 g/kg, lo cual produce buena anestesia con duración de 60 a 85 min, aunque en esta especie es más frecuente la aparición de efectos colaterales.

Efectos adversos

En ocasiones irrita la mucosa gástrica y ocasiona vómito. Aun en dosis anestésicas deprime notoriamente los centros respiratorio y vasomotor, por lo que se prefiere su empleo como hipnótico. Cuando se aplica por error en el sitio perivascular puede ocasionar irritación tisular, dolor intenso, inflamación y necrosis tisular, e incluso destrucción de la vena utilizada. Por otro lado, se ha informado que el hidrato de cloral en grandes dosis deprime la contractilidad cardiaca y acorta el periodo refractario. Por desgracia, su margen de seguridad es muy estrecho, y puede ocasionar la muerte por depresión progresiva del centro respiratorio. El hidrato de cloral en grandes dosis deprime los centros respiratorios y causa degeneración hepática, probablemente por la liberación de cloroformo. Deprime muy poco la presión arterial en dosis bajas, pero al aumentar ésta (anestesia) deprime profundamente el centro vasomotor y puede disminuir la presión sistólica en el caballo hasta 80 mmHg. En ocasiones, este fármaco provoca la muerte en caballos por estimulación del nervio vago y bloqueo cardiaco grave; por ello está indicado el uso de atropina como preanestésico.

Interacciones

Cuando se combina con un anestésico local, tiene gran valor en la cirugía, de preferencia por VO para casos de nerviosismo y excitabilidad en grandes especies. También se recomienda la administración de cloruro de promazina y sulfato de atropina.

Se han sugerido diversas fórmulas con proporciones variables de hidrato de cloral y sulfato de Mg^{2+} para acentuar la relajación muscular. Éstas van desde 2:1 hasta 3:1 (hidrato de cloral:sulfato de Mg^{2+}); la más aceptada es la primera.

En caballos suele ser útil administrar la combinación de hidrato de cloral al 12% más sulfato de Mg^{2+} al 6% a una velocidad que no exceda los 30 ml/min, e interrumpir al llegar a la etapa de anestesia quirúrgica (ausencia de reflejos). La anestesia tiene duración de 30 min. La inclusión del Mg^{2+} obedece a un efecto de bloqueo neuromuscular semejante al del curare para inducir una buena relajación muscular, y reduce el uso de hidrato de cloral. La cantidad total utilizada de esta mezcla en el caballo varía de 200 a 400 ml, según la talla del animal.

En cerdos se ha utilizado esta mezcla por vía IP en dosis de 2 ml/kg para anestesia quirúrgica. El hidrato de cloral más sulfato de magnesio y pentobarbital constituye otra opción. La ventaja de esta mezcla es que se conserva la capacidad depresora de cada compuesto. Las proporciones de cada elemento son: 30 g de hidrato de cloral, 15 g de sulfato de magnesio y 6.6 g de pentobarbital sódico, disueltos en 1 L de agua. La mezcla debe prepararse 1 h antes de utilizarla, ya que después se precipita. Por supuesto, la administración es a efecto, y pueden requerirse 200-600 ml de preparado.

36 Anestésicos disociativos

Este capítulo comprende:

Introducción

El término "anestesia disociativa" se originó a partir del uso de la ketamina en seres humanos. Describe un estado en que el paciente se encuentra disociado o indiferente respecto a su entorno; en algunos casos puede compararse esa condición con un estado cataléptico. En medicina veterinaria, son de uso común tres fármacos para inducir anestesia disociativa: *fenciclidina* (Cl-395) y sus congéneres, *ketamina* (Cl-581) y *tiletamina* (Cl-634).

Farmacodinámica

Los anestésicos disociativos logran su efecto interrumpiendo la transmisión ascendente desde la parte inconsciente a la parte consciente del cerebro (sistemas talámico cortical y activador reticular), más que por medio de una depresión generalizada de todos los centros cerebrales. La evidencia electroencefalográfica muestra además una disociación entre el tálamo y el sistema límbico. Dichos bloqueos han sido relacionados con la inhibición del transporte neuronal de las monoaminas cerebrales (serotonina, noradrenalina, dopamina). La inhibición de la recaptación sináptica del GABA (ácido gamma-aminobutírico) está asociada a la rigidez muscular. Aunque muchos de los sitios receptores sobre los que actúan los anestésicos disociativos aún no están totalmente identificados, se sabe por ejemplo que éstos pueden unirse a receptores opioides tipo sigma y así derivar su efecto analgésico. Recientes investigaciones relacionan el efecto analgésico de los anestésicos disociativos a su unión con los receptores NMDA (N-metil-D-aspartato) a nivel talámico, interfiriendo con éstos de manera no competitiva.

Se ha demostrado que la respuesta presora positiva de los anestésicos disociativos se produce por aumento de la actividad primaria de tipo simpaticomimética más que por el bloqueo del nervio vago o neumogástrico.

Efectos generales

Ketamina, fenciclidina y tiletamina producen diferentes efectos dependientes de la dosis, que van desde inmovilización hasta anestesia fija a medida que se incrementa la dosis. La anestesia con estas sustancias recuerda un estado cataléptico en el que los ojos permanecen abiertos y con un ligero nistagmo; hay hipertonicidad y rigidez muscular y los reflejos motores no son inhibidos. Persisten además los reflejos de deglución y faríngeo. La analgesia es intensa aunque de corta duración. Hay hipertensión arterial (25%).

Ciclohexilaminas: cloruro de fenciclidina (fenciclidina)

Su nombre químico es cloruro de 1-(fenilciclohexil)-piperidina, y su fórmula estructural puede verse en la figura 36-1.

Indicaciones y dosis

Una de las grandes diferencias entre la fenciclidina y los anestésicos generales es que con la primera la ausencia de respuesta a los estímulos nociceptivos no se acompaña de la pérdida de otros reflejos como el corneal, el pupilar, etc. Cuando se usa la fenciclidina en grandes dosis, se produce un aumento del tono muscular. Sin embargo, los efectos generales de la fenciclidina dependen sobre todo de la especie en que se utilice; por ejemplo, en el ratón produce excitación y en el perro depresión. Después de administrarla IM disminuyen la frecuencia cardiaca y las presiones sistólica, diastólica y venosa central. Hasta el momento, parece que la mejor indicación de la fenciclidina es la inducción de anestesia en los primates. Se administra a éstos y a otras especies exóticas por vía IM para facilitar su manejo sin peligro con las siguientes dosis:

- Para anestesia: 3 mg/kg, con lo cual la duración es de ~1 h; la recuperación total ocurrirá en 4-5 h.
- Como analgésico, la dosis se reduce a 0.5-1.5 mg/kg por vía IM.
- En el chimpancé se recomienda una dosis de 0.5 mg/kg por vía IV para inmovilización.
- Para la toma de muestras de biopsia en monos la dosis es de 1 mg/kg por vía IM.

En pequeñas especies se utiliza para inmovilizar y sujetar, a razón de 3 mg/kg por vía IM y 0.25 mg/kg en grandes especies. En gatos, se ha empleado con bastante seguridad al inducir anestesia quirúrgica, aunque el periodo de recuperación es muy largo.

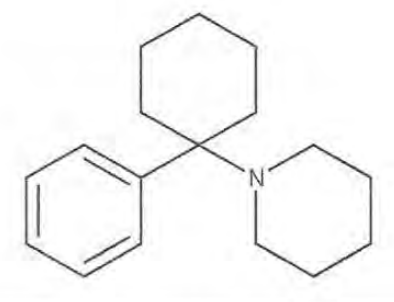


Fig. 36-1. Fórmula estructural de la fenciclidina.

Efectos adversos

Debe tomarse en cuenta la probabilidad de que se produzcan temblores musculares; la relajación muscular que se obtiene es escasa.

Interacciones

Con la finalidad de reducir algunos de los efectos indeseables de la fenciclidina como los temblores musculares en monos, se ha recurrido a su combinación con un agente neuroléptico.

Ketamina

Su nombre químico es (+/−)-2-(2-clorofenil)-2-(metilamino)-ciclohexanona (fig. 36-2); tiene peso molecular de 237.7 Da, su fórmula condensada es $C_{13}H_{16}ClNO$ y tiene pKa de 7.5. Es un polvo blanco, cristalino e hidrosoluble, derivado de la fenciclidina. El pH de la ketamina inyectable es de 3.5-5.5. Puede diluirse en agua estéril inyectable o solución salina. La ketamina y la xilacina pueden encontrarse en la misma jeringa; en cambio, cuando se encuentra con diazepam o barbitúricos se forman precipitados.

Farmacodinámica

Se ha demostrado que la respuesta presora de la ketamina es producida por un aumento de la actividad nerviosa adrenérgica alfa más que por el bloqueo del nervio vago.

Farmacocinética

Después de administrarla por vía IM en gatos alcanza su concentración máxima en 10 min. Se distribuye rápidamente y tiene afinidad por cerebro, hígado, pulmón y grasa. La unión a proteínas plasmáticas en el caballo es de 50%; en el perro es de 53% y de 37% en el gato. Se metaboliza en el hígado por desmetilación e hidroxilación, y se elimina por vía urinaria. La vida media de eliminación en gato, becerro y caballo es de aproximadamente 1 h. Al igual que en el caso de los barbitúricos, la distribución hacia el SNC es un factor que determina la duración de su efecto. Al incrementar la dosis aumenta la duración del efecto pero no la intensidad.

En gatos se ha medido si la eliminación de la ketamina es favorecida por la administración de diuréticos. La aminofilina y el manitol al parecer no alteran su velocidad de eliminación de la ketamina; la furosemida no acelera la eliminación, pero sí disminuye el volumen de filtración glomerular, lo que puede prolongar la excreción renal y el tiempo de recuperación.

Cl
O
NH
CH_3

Fig. 36-2. Fórmula estructural de la ketamina.

Indicaciones y dosis

A continuación se enumeran los efectos generales de la ketamina:

- Incrementa el gasto cardiaco y la presión arterial, sin alterar la resistencia periférica.
- Es de acción ultracorta, aprobada para su uso en gatos y primates. Sin embargo, también se ha informado de resultados satisfactorios en ovejas, cerdos y animales de laboratorio.
- Es útil para procedimientos diagnósticos simples y cirugías breves, en virtud de que su duración varía entre 20-40 min. En la actualidad se recomienda el uso de ketamina en gatos, pero no en perros.
- Tiene actividad analgésica y es un depresor cardiopulmonar.

Se menciona que un ayuno de 6 h en la mayoría de las especies es favorable para lograr una anestesia adecuada.

GATOS: la ketamina disminuye la temperatura corporal (hasta 1.6°C); no suprime el reflejo pedal y persisten los reflejos fotópico, corneal, laríngeo y faríngeo. La persistencia de los dos últimos reflejos puede dificultar la intubación endotraqueal. Antes de usar ketamina es conveniente aplicar sulfato de atropina (0.04 mg/kg por vía IM) o glucopirrolato, para evitar la salivación y los efectos autonómicos.

La ketamina está indicada en el gato en las siguientes circunstancias:

1. Inmovilización para examen clínico, radiográfico y antes de la inducción de anestesia general. La dosis varía de 5-20 mg/kg por vía IM.
2. Cirugía mayor: ovariohisterectomía, cesárea, laparotomía abdominal, ortopedia y otras intervenciones, siempre y cuando se complemente con anestesia inha-

lada. La dosis recomendada es de 15 mg/kg por vía IM. Anestesia: 22-33 mg/kg vía IM o 2.2-4.4 mg/kg vía IV.
3. Cirugía menor: castración y sujeción en dosis de 10 mg/kg por vía IM. Restricción: 11 mg/kg vía IM.

La duración del efecto de la ketamina puede variar entre 15 y 60 min; permite recuperar la posición erecta a las 2 h. Cuando se administra en dosis de 3-5 mg/kg, el gato permanece con los ojos abiertos, presenta pupilas dilatadas, salivación excesiva, rigidez o extensión de los miembros posteriores, opistótonos y posiblemente convulsiones. El hecho de que los gatos permanezcan con los ojos abiertos los predispone a resequedad e infecciones oculares; se recomienda aplicar una pomada lubricante y protegerlos de la luz. Durante el periodo de recuperación debe evitarse el manejo y el ruido excesivo. Cuando se administra a gatos en dosis de 20-40 mg/kg por vía IM, se induce anestesia de tipo cataléptico o catatónico, es decir, un estado comatoso semejante a la rigidez por descerebración, probablemente debido a una deficiencia en dopamina o a un desequilibrio de la función colinérgica-dopaminérgica, así como a un posible aumento de serotonina

Perros: la administración de ketamina en perros a razón de 2 mg/kg por vía IV aumenta 80% el flujo sanguíneo cerebral y el consumo de oxígeno cerebral hasta un 16 por ciento.

Otros: se sabe que en el mono *Rhesus* la presión arterial se deprime y en el ser humano tiende a incrementarse.

Efectos adversos

La ketamina causa alucinaciones. Está contraindicada en los casos de cirugía abdominal, a menos que se utilice en combinación con un anestésico ordinario. La ketamina atraviesa la placenta y puede inducir sedación en los fetos. No se considera inductora de aborto. Está contraindicada como agente único en cirugía ortopédica abdominal y en cirugía mayor, así como en animales con lesión hepática y renal, hipertensión intraocular y en procedimientos de faringe, laringe o tráquea. Debido a que incrementa la presión intracraneal está contraindicada en pacientes con lesiones craneales. Se menciona que favorece la presentación de epilepsia. En general puede producir las siguientes reacciones: depresión respiratoria, emesis, vocalización, recuperación prolongada, disnea, convulsiones, temblores, hipertonicidad, opistótonos y paro cardiaco.

En el gato pueden controlarse las convulsiones con barbitúricos de corta duración o acepromazina por vía IV lenta y sólo 1/6 a 1/4 de la dosis requerida. Se considera que tiene un amplio margen de seguridad y que una dosis cinco veces mayor a la indicada se tolera bien.

Interacciones

La ketamina causa alucinaciones, y se recomienda administrar droperidol para prevenirlas. También se ha demostrado que la atropina bloquea por completo los efectos cronotrópicos positivos de la ketamina, con lo cual disminuye 50% el gasto cardiaco y la presión sanguínea cuando éstos se encuentran muy aumentados. Por otro lado, se ha establecido que la ketamina es un estimulante metabólico y un vasodilatador central, aunque dichos efectos podrían ser bloqueados con la administración previa de tiopental sódico. Cuando se administra un agente antiserotonina como el maleato de metiotepina antes de la ketamina, se produce flacidez muscular, en lugar de la característica rigidez, y no se presenta el estado cataléptico. Lo anterior sugiere la participación de un mecanismo serotoninérgico en la catalepsia inducida por la ketamina.

La mayoría de los efectos farmacológicos de la ketamina pueden antagonizarse o acortarse mediante la administración de la mezcla de anfetamina y yohimbina, lo cual puede explicarse de la siguiente manera:

- La yohimbina aumenta la liberación de serotonina o bien estimula directamente los receptores centrales de la serotonina.
- La 1-anfetamina tiene rápido acceso al SNC e induce estimulación inespecífica de las terminaciones adrenérgicas.

Los barbitúricos y el diazepam prolongan el periodo de recuperación de los animales a los que se administró ketamina. El efecto cardioestimulador de la ketamina es inhibido por el halotano. El cloranfenicol puede prolongar el efecto anestésico de la ketamina. Los bloqueadores neuromusculares del tipo de la succinilcolina y tubocurarina pueden potenciar la depresión respiratoria.

Gatos: algunos autores sugieren el uso de xilacina antes de la ketamina en dosis de 0.5-1 mg/kg por vía IM para prevenir la hipertonicidad muscular en el gato, con lo cual también se logra sedación, se prolonga la duración de la analgesia, y se reduce la cantidad necesaria de ketamina y el tiempo de recuperación. También se recomienda el uso del maleato de acetilpromazina en dosis de 2 mg/kg por vía IM para reducir los efectos indeseables de la ketamina, así como sulfato de atropina 15 min antes de la ketamina por vía intramuscular.

Perros: la administración de ketamina a razón de 5 mg/kg por vía IV para inducir anestesia causa un efecto presor, el cual es completamente bloqueado al administrar hexametonio; la recuperación de la anestesia en dicha dosis ocurre en un lapso de dos horas.

La dosis es de 5.5-22 mg/kg vía IV o IM junto con cualquiera de los siguientes fármacos:

a) Diazepam: 0.5 mg/kg vía IV
b) Midazolam: 0.066-0.22 mg/kg vía IM o IV
c) Xilacina 2.2 mg/kg vía IM; la administración de ketamina/xilacina ha provocado arritmias, edema pulmonar y depresión respiratoria
d) Atropina (0.044 mg/kg) vía IM; después de 15 min administrar xilacina (1.1 mg/kg) vía IM y finalmente 5 min después administrar la ketamina

Bovinos: la ketamina combinada con otros fármacos ha sido utilizada para inducir sedación y anestesia en grandes especies. Por ejemplo, para inducir sedación en bovinos se ha empleado ketamina más medetomidina a razón de 20-60 µg/kg vía IV mezcladas en la misma jeringa; durante el periodo de inducción pueden presentarse movimientos de los miembros, sedación, recumbencia esternal y lateral, hipotensión arterial y baja frecuencia cardiaca. La sedación e inmovilización con este procedimiento duran aproximadamente 32 min. Puede administrarse atipamezol como antídoto de dicha mezcla, con lo que el animal se recupera 1-3 min después de manera suave; las vacas son capaces de caminar inmediatamente después de reincorporarse.

En bovinos también se ha probado la combinación de diazepam (en dosis de 1.18 mg/kg) más ketamina, y se produce taquicardia inicial sin aumento de la presión arterial media, acidosis respiratoria y disminución del volumen tidal.

Cuando se premedica con atropina y xilacina la dosis de ketamina es de 2 mg/kg vía IV.

Caballos: es posible utilizar ketamina previa administración de detomidina (0.02 mg/kg por vía IM) y guaifenesina (50 mg/kg por vía IV), con lo que se obtiene una anestesia de ~1-2 h de duración. La depresión cardiovascular es mínima y la recuperación es suave, pero prolongada y atáxica en yeguas gestantes. Con esta combinación, los valores de cortisol plasmático disminuyen durante la anestesia, por lo que se sugiere que esta anestesia suprime la reacción al estrés quirúrgico.

Cuando se administra con xilacina, diazepam, detomidina o relajantes musculares como la guaifenesina, la dosis de ketamina es de 2 mg/kg por vía intravenosa.

No debe administrarse a caballos excitados, y en el periodo de recuperación los animales deben mantenerse aislados.

Cerdos: la dosis es de 11 mg/kg vía IM. Puede administrarse junto con acepromazina y atropina.

Caprinos y ovinos: la dosis es de 2 mg/kg. Puede premedicarse con atropina, acepromazina o xilacina.

Conejos: la dosis es de 35 mg/kg vía IM o SC; en combinación con xilacina el efecto dura 30-45 minutos.

Ratas y ratones: 87 mg/kg IP sola o en combinación con xilacina.

Cuyos: 60 mg/kg IP sola o en combinación con xilacina.

Hámsters: 200 mg/kg IP sola o en combinación con xilacina.

Tiempo de retiro

Al administrarse en bovinos el tiempo de retiro para carne es de cinco días y para leche es de tres días. En caballos de carreras es de 96 horas.

Tiletamina

La tiletamina es un congénere de la fenciclidina. Su nombre químico es 2-(etilamino)-2-(2-tienil)-cloruro de ciclohexanona. Sus efectos son semejantes a los de la ketamina.

Farmacocinética

La vida media de la tiletamina es de 2-4 h en gatos; en perros, monos y ratas es de 1.2 h, 1-1.5 h y 30-40 min, respectivamente. Sólo 5-10% de la dosis se detecta en orina. En el cuadro 36-1 se enumeran por especie algunos de los efectos producidos por la tiletamina en grandes dosis.

En aparato respiratorio

La tiletamina disminuye el volumen corriente y la frecuencia respiratoria permanece sin cambio. Sin embargo, la sobredosis se caracteriza por producir intensa hipoventilación y apnea. En gatos, se ha informado ritmo de respiración irregular, apnea e incremento en la presión parcial de CO_2, que pueden reducirse al administrar un tranquilizante de tipo fenotiazínico o benzodiazepina.

Cuadro 36-1. Efectos de la tiletamina

Especie	Analgesia	Depresión	Convulsiones crónicas
Perro			X
Ratón	X		X
Rata	X		X
Paloma	X		X
Gato	X		X
Mono	X		X
Conejo		X	
Cobayo		X	

En sistema cardiovascular

En gatos, después de la administración por vía IV de tiletamina se producen arritmias e incremento de la frecuencia cardiaca.

En perros, una dosis de 2 mg/kg produce un incremento de la presión arterial y de la frecuencia cardiaca, mientras que con 4-8 mg/kg disminuye esta última.

En músculo esquelético

Puede haber rigidez muscular y espasmos musculares de tipo clónico (cara o miembros anteriores), los cuales al incrementar la dosis se tornan en convulsiones. Éstas pueden abatirse con tiopental.

Otros

La tiletamina produce acidosis metabólica en gatos y a veces hipotermia. Se sabe que en dosis de 4, 8 y 16 mg/kg incrementa la excreción urinaria en ratas "*water-loaded*".

Durante la anestesia quirúrgica con tiletamina los párpados permanecen abiertos y las pupilas ligeramente dilatadas, por lo que se recomienda aplicar pomadas oftálmicas para prevenir la irritación de la córnea. También se ha observado persistencia de los reflejos corneal y palpebral. Debido a la excesiva salivación que se presenta, se utiliza sulfato de atropina (0.04 mg/kg).

Indicaciones y dosis

En dosis bajas la tiletamina se utiliza como agente inductor y sedante; sin embargo, en el trabajo quirúrgico de abdomen o de carácter ortopédico, se requiere el uso concomitante de un anestésico inhalado, como el metoxifluorano.

Gatos: se recomiendan 15 mg/kg para anestesia general, con duración de 50-140 min.

El tiempo de inducción anestésica con tiletamina varía de 2-3 min, con una duración aproximada de 60 min, cuando se utiliza una dosis promedio de 11 mg/kg por vía intramuscular.

Algunos investigadores sugieren el uso de agentes preanestésicos, como fenotiazínicos y benzodiazepinas por vía IM, para evitar el desarrollo de la respiración de tipo apneico que ocasiona la tiletamina. Ésta se puede utilizar junto con otros agentes como hidrato de cloral, tiamilal y benzodiazepinas.

Tiletamina-zolazepam

La tiletamina es una análogo de la fenciclidina cuyos efectos son semejantes a la ketamina; esto es, cuando se administra sola, induce rigidez clonomuscular y movimientos convulsivos. Es obligado utilizarla en combinación con zolazepam, el cual es un tranquilizante benzodiazepínico menor. El pH de la solución inyectable es de 2.2-2.8. Después de la reconstitución puede conservarse hasta cuatro días a temperatura ambiente o 21 días en refrigeración. No debe aplicarse si tiene precipitados.

Inicialmente, cuando se introdujo el uso de la mezcla tiletamina-zolazepam como inductor de anestesia quirúrgica, se utilizaba una proporción de 2:1 (20 mg/kg de tiletamina:10 mg/kg de zolazepam). Dicha combinación lograba prolongar el tiempo de anestesia 1½ h más que la obtenida con la tiletamina sola y obviamente sin los efectos indeseables comentados. En la actualidad, la combinación de tiletamina-zolazepam se encuentra disponible comercialmente en una proporción 1:1; su administración es por la vía intramuscular o intravenosa.

Farmacocinética

El inicio de la acción puede tomar algunos minutos por vía IM, pero casi siempre es muy rápida; por ej., en el gato después de administrarla vía IM la inducción dura 1-7 min. El efecto del zolazepam es más prolongado que el de la tiletamina en gatos, y por ello su recuperación es tranquila. En contraste, el zolazepam se biotransforma y excreta más rápidamente en perros, lo que genera una recuperación de la anestesia dominada por el efecto de la tiletamina, con excitación, rigidez muscular, vocalizaciones y movimientos. Para lograr una recuperación suave se recomienda el uso de pequeñas dosis de diazepam (0.2-0.5 mg/kg vía IV o IM) al presentarse los primeros signos de rigidez muscular. La recuperación total tarda 1-1½ h. La anestesia quirúrgica es de 27 min. En el perro, menos de 4% se elimina sin cambios por la orina.

Indicaciones y dosis

El zolazepam administrado solo previene las convulsiones, tiene acción relajante, mejora el grado de tranquilidad e inconsciencia y promueve una recuperación más suave. No obstante, la anestesia lograda con tiletamina-zolazepam no está indicada en pacientes con epilepsia, hipertensión endovenosa o que por alguna razón se sospeche puedan convulsionar; p. ej., los que han sufrido un traumatismo craneoencefálico.

Cuando se administra la combinación tiletamina-zolazepam, los ojos de los pacientes permanecen abiertos durante la anestesia quirúrgica. Los reflejos (p. ej., tusígeno, deglutorio, corneal y pedal) se mantienen. Otros efectos sobre diferentes sistemas inducidos por la combinación tiletamina-zolazepam se muestran en el cuadro 36-2.

Cuadro 36-2. Usos de la tiletamina y otros anestésicos disociativos en combinación con otros fármacos y algunos de sus efectos en diferentes especies

Fármaco utilizado	Dosis	Efectos del experimento	Especie
Preanestésico Morfina *Anestésico* Telazol-acepromazina	 (M) 0.5 mg/kg (T) 2-4 mg/kg (A) 05 mg/kg	 Taquicardia (si se administra por vías IV e IM) Decremento de la presión arterial sistólica Hipoxia Despolarización ventricular prematura Descenso del tono muscular, reducción de reflejos espinales motores	Perro
Tiletamina-zolazepam	4 mg/kg	Aumenta la actividad muscular Aumenta la salivación Hiperexcitación Buen efecto sedante	Perro
Ketamina-midazolam	(K) 10 mg/kg (M) 0.5 mg/kg	Buena inducción de anestesia, mínimos efectos cardiorrespiratorios, excepto por un incremento insignificante en la frecuencia cardiaca y la presión. No deprime la defecación ni la salivación	
Levonepromazina Tiletamina-zolazepam	(L) 1 mg/kg (T) 2 mg/kg (Z) 1 mg/kg	Frecuencia respiratoria baja Disminución del volumen sanguíneo Taquicardia. Vasodilatación y dilatación esplénica, a causa de los derivados fenotiazínicos debido a su carácter bloqueador α Presión arterial aumentada, persistencia del tono muscular	Perro
Preanestésico Halotano *Anestésico* Diazepam-ketamina	0.28 mg/kg 5.6 mg/kg	No se observaron cambios significativos en sistema cardiovascular y aparato respiratorio entre las dos combinaciones	Perro
Xilacina-pentobarbital sódico Tiletamina zolazepam	22 mg/kg 13.2 mg/kg	Deprime frecuencias cardiaca y respiratoria, tiempo de recuperación prolongado, bradicardia Excelente relajación muscular y visceral. Recuperación rápida y suave. Conservación de reflejos palpebrales, laríngeos, faríngeos y patelares	Perro
Acepromazina-ketamina		**Acepromazina**: puede potenciar la toxicidad de organofosforados, y es agente hipotensor. Produce colapso cardiovascular administrado por vía IV. No recomendado en pacientes con enfermedad hepática intensa **Ketamina**: estado de inconsciencia. Se cree que interrumpe selectivamente las vías de asociación del cerebro y actúa sobre el SNC. Los reflejos faríngeos, tusígeno y palpebral persisten durante la anestesia. Se acompaña de salivación. Estimula las vías respiratorias y el sistema cardiovascular. Escaso efecto sobre la respiración. Efecto depresor transitorio por la velocidad de inyección. Aumento de la presión arterial y del gasto cardiaco. Excelente analgésico, es antiarrítmica. Adecuada en pacientes con problemas cardiacos y los que presentan espasmos bronquiales. Facilita la intubación endotraqueal. Rápida inducción y versatilidad de aplicación por vías IV, IM, SC y oral	
Telazol-ketamina-xilacina	1 mg/kg 10 ml	Provee excelente analgesia y relajación muscular al nivel del ombligo. No deprime las funciones cardiovasculares	Cerdo
Tilest	10 mg/kg	Rápida inmovilización. Relajación muscular. No se obtiene analgesia. Frecuencia respiratoria y cardiaca aumentadas, presión arterial baja inicialmente. Influencia sobre el pH sanguíneo. Excitación en la recuperación	Cerdo
Tiletamina-zolazepam Ketamina	(TZ) 4 mg/kg (K) 0.1 mg/kg	La presión arterial aumenta y luego disminuye. Se incrementaron presión capilar pulmonar, presión arterial pulmonar y presión de la vena central. Se observó salivación, incremento significativo en la diástole y sístole	Bovino
Detomidina-butorfanol-ketamina	(D) 0.02 mg/kg (B) 0.04 mg/kg (K) 2.2 mg/kg		Caballo

(Continúa)

Cuadro 36-2. Usos de la tiletamina y otros anestésicos disociativos en combinación con otros fármacos y algunos de sus efectos en diferentes especies *(continuación)*

Fármaco utilizado	Dosis	Efectos del experimento	Especie
Xilacina-tiletamina-zolazepam	(X) 1.1 mg/kg (T) 1.1 mg/kg (Z) 1.1 mg/kg	1. Frecuencias cardiaca y respiratoria bajas, pH arterial bajo por minutos después de la administración. Aumento de PCO_2 arterial	Caballo
Xilacina-tiletamina-zolazepam	(X) 1.1 mg/kg (T) 1.65 mg/kg (Z) 1.65 mg/kg	2. Presión arterial baja, pH arterial bajo	
Xilacina-tiletamina-zolazepam	(X) 1.1 mg/kg (T) 2.2 mg/kg (Z) 2.2 mg/kg	3. Frecuencia cardiaca aumentada. Frecuencia respiratoria baja, CO_2 bajo. CVP elevado. Presión arterial alta inicialmente	
Xilacina-tiletamina-zolazepam	(X) 2.2 mg/kg (T) 1.65 mg/kg (Z) 1.65 mg/kg	4. Frecuencia cardiaca aumentada, frecuencia respiratoria baja, pH arterial bajo	
Xilacina-tiletamina-zolazepam	(XTZ) 22 mg/kg 1.1 mg/kg	Inducción rápida y suave. Frecuencia respiratoria baja. Presión arterial alta. Descenso de la presión de oxígeno arterial y aumento significativo de la presión de CO_2 arterial	Caballo
Ketamina-xilacina (precatalepsia) Telazol-xilacina Telazol-detomidina Xilacina-detomidina	(K) 2.75 mg/kg (X) 1.1 mg/kg (T) 1.65 mg/kg (X) 1.1 mg/kg (T) 2 mg/kg (D) 20 µg/kg (X) 1.1 mg/kg (D) 40 µg/kg	Produce analgesia prolongada. Inducción rápida. Relajación muscular Xilacina-detomidina: descenso de la presión arterial	Caballo
Xilacina-ketamina Xilacina-butorfanol-ketamina Xilacina-butorfanol-ketamina-zolazepam Til-Zol Ketamidina-ketamina	(X) 1 mg/kg (K) 2.2 mg/kg (X) 1.1 mg/kg (B) 0.04 mg/kg (K) 2.2 mg/kg (X) 1.1 mg/kg (T) 1.1 mg/kg (Z) 1.1 mg/kg (X) 1.1 mg/kg (B) 0.04 mg/kg 1.1 mg/kg (K) 0.02 mg/kg (K) 2.2 mg/kg	Efectos hemodinámicos y respiratorios. Presión sistólica aumentada. Relajación muscular en la mayoría de los casos. No hay respuesta a la estimulación. La inducción con xilacina, butorfanol y ketamina fue rápida y suave	Caballo
Preanestésico Atropina *Anestésico* Tiletamina-zolazepam	 0.04 mg/kg 12 mg/kg	Inducción rápida, anestesia de tipo cataléptico, recuperación suave y efectos mínimos sobre la presión arterial; no afecta las frecuencias cardiaca y respiratoria	Ovino
Tiletamina-zolazepam	12-24 mg/kg	Induce alteraciones mínimas hemodinámicas y pulmonares. Deprime la respiración. Hipoxia arterial. Problemas de apnea. Decremento de la presión arterial y del volumen tidal	Ovino
Telazol Xilacina	13.2 mg/kg 0.11 mg/kg	Decremento de la presión arterial. Relajación muscular, analgesia profunda y prolongada. Cambios en corazón y en la respiración. Apnea	Ovino
Telazol Ketamina Xilacina	50 mg/kg 30 mg/kg 20 mg/kg	Produce inducción suave Excelente relajación muscular. Analgesia. Recuperación suave con mínimos cambios en temperatura y funciones cardiorrespiratorias	Gato

Gatos: al parecer no ocurren cambios en la frecuencia cardiaca cuando se suministra la combinación tiletamina-zolazepam a gatos en dosis de 12.8 mg/kg por vía IV o IM.

Para procedimientos menores (desbridación de abscesos, remoción de cuerpos extraños, sutura de heridas), la dosis es de 10-12 mg/kg por vía IM; para anestesia quirúrgica con analgesia la dosis es de 10-13 mg/kg IM. En todos estos casos se considera una proporción 1:1 de tiletamina:zolazepam.

Perros: es útil para restricción en procedimientos de corta duración (máximo 30 min) los cuales requieren además de analgesia, como limpieza dental, radiografías dolorosas, suturas, etc. Cuando se administra en perros (2-19.8 mg/kg) sin premedicación, se ha observado un incremento de la frecuencia cardiaca. Cuando se les premedica con acepromazina, se reduce la magnitud del incremento de la frecuencia cardiaca inducido por la combinación tiletamina-zolazepam. Se informa una duración del efecto anestésico de 15-30 min con la dosis de 4 mg/kg, y de 5-18 min con 2 mg/kg. En el perro, la administración de 2-4 mg/kg por vía IV de la combinación tiletamina-zolazepam, incrementa la frecuencia cardiaca que se relaciona con una descarga simpática. Este efecto no está vinculado con el aumento de la presión aórtica, por lo que la perfusión coronaria puede estar alterada y se debe utilizar cuidadosamente en animales con insuficiencia cardiovascular. También se presenta un breve periodo de apnea (menor de un minuto) poco después de administrarse la anestesia IV, seguida de una respiración lenta, poco profunda e irregular. Hay salivación profusa poco tiempo después de la inducción. A pesar de lo dicho, se ha comentado que la mezcla de tiletamina-zolazepam es una de las combinaciones anestésicas que menos predispone al corazón a episodios arrítmicos, y se le ha descrito como una de las más seguras para la integridad cardiovascular.

Para procedimientos diagnósticos e intervenciones menores la dosis es de 6.6-9.9 mg/kg por vía intramuscular.

Bovinos: una dosis de 4 mg/kg induce depresión pasajera de la frecuencia cardiaca seguida de aumento de ésta. Es importante hacer énfasis en que el solo hecho de que un bovino adopte la posición de decúbito esternal reduce su ventilación en un 30% y su gasto cardiaco en una proporción similar. Esto se puede prevenir en parte con un ayuno de por lo menos 24 h de alimento y 12 h de agua. Si al bovino se le coloca sobre su columna o en posición lateral, la presión de las vísceras sobre la vena cava reducirá drásticamente el retorno venoso, generando una caída considerable del gasto cardiaco de consecuencias potencialmente letales. Este tipo de sucesos no son imputables al anestésico.

Caballos: se recomienda administrar 1.1 mg/kg de xilacina vía IV 5 min antes de la administración de 1.65-2.2 mg/kg de tiletamina/zolazepam vía IV. La recumbencia puede conllevar excitación moderada; la recuperación es mucho más complicada por la excitación. En estos casos se recomienda aplicar diazepam.

Efectos adversos

Esta combinación está contraindicada en pacientes con insuficiencia pancreática, cardiaca, renal o pulmonar. Atraviesa la placenta; se desconoce si tiene efectos teratógenos. Provoca hipotermia. No debe utilizarse en conejos. Las dosis se deben reducir en animales muy débiles o geriátricos.

Provoca insuficiencia respiratoria, apnea, dolor en el sitio de inyección (especialmente en gatos). En perros puede inducir taquicardia, y ocasionalmente se ha observado que en cachorros no se logra una anestesia adecuada.

En general puede provocar vómito, salivación excesiva y secreciones broncotraqueales, apnea transitoria, vocalización y movimientos involuntarios. Con dosis elevadas ocurren recuperación lenta, cianosis, edema pulmonar y paro respiratorio. En perros tiene un margen de seguridad de 2X y en el gato de 4X. No se recomienda en animales con epilepsia o que puedan convulsionar, como en casos de traumatismo craneoencefálico y en perros intoxicados con agentes convulsivos, como la estricnina.

Interacciones

En algunos animales se incrementa la salivación, que puede controlarse administrando atropina o glucopirrolato. En especies como cerdos, equinos y ovinos es recomendable utilizar algún preanestésico agonista adrenérgico α_2 como la xilacina, para incrementar los efectos anestésicos y analgésicos, reduciendo la dosis total de tiletamina-zolazepam; la combinación de estos tres agentes induce recumbencia, buena relajación y aumento de la presión arterial. En ovinos, una administración rápida de esta combinación produce apnea y las frecuencias cardiaca y respiratoria presentan un comportamiento bifásico en el que al principio de la anestesia aumentan y luego disminuyen. El periodo de recuperación es directamente proporcional a la dosis administrada. Al parecer el cloranfenicol no afecta el tiempo de recuperación. Los tranquilizantes fenotiazínicos causan aumento de la depresión cardiovascular y respiratoria. Las dosis de los anestésicos volátiles deben reducirse cuando se usan con esta combinación. Se ha comentado que no se utiliza con pentobarbital.

37

Neuroleptoanalgesia

Este capítulo comprende:

- **Conceptos generales**
  - Farmacodinámica
  - Ventajas
  - Indicaciones y dosis
  - Agentes inductores
- **Fentanilo**
  - Indicaciones y dosis
  - Efectos adversos
- **Droperidol**
- **Fentanilo-droperidol**
  - Farmacocinética
  - Indicaciones y dosis
  - Efectos adversos
  - Interacciones
- **Otros fármacos**
  - Lorazepam

※ Conceptos generales

La neuroleptoanalgesia (NLA) constituye una práctica cada vez más difundida en medicina veterinaria, que la emplea en forma satisfactoria y con buenos resultados en varias especies. El vocablo hace referencia a un estado de tranquilidad profunda aunado a analgesia, apto para la cirugía. En él hay sedación motriz, indiferencia psíquica a los estímulos del entorno y estabilidad neurovegetativa, y es posible realizar cirugía sin el uso de barbitúricos y de anestésicos volátiles. Por lo general, el paciente no pierde totalmente la conciencia de la manera clásica que se observa con los barbirtúricos, pero es incapaz de reaccionar a los estímulos del medio y a menudo este estado no se le distingue del efecto barbitúrico. Esta modalidad de anestesia se logra combinando un tranquilizante con un analgésico potente. Un ejemplo es la combinación de fentanilo (agonista opioide) con droperidol (butirofenona).

Farmacodinámica

Los fármacos neurolépticos y analgésicos actúan selectivamente sobre la formación reticular y el sistema límbico, en particular en tálamo e hipotálamo, sin ejercer influencia depresiva general sobre la corteza del cerebro. Debido a esta propiedad, la neuroleptoanalgesia aventaja a las anestesias generales clásicas obtenidas con anestésicos volátiles o con la administración IV de los derivados del ácido barbitúrico, que suelen ejercer su efecto tanto en la formación reticular como en la corteza y en la zona bulbar. Además, puede aumentarse el grado de hipnosis, y con ello el estado de neurolepsia y analgesia (con pérdida de la conciencia), mediante el uso de óxido nitroso. Si se considera necesario, puede obtenerse al mismo tiempo una relajación muscular más acentuada administrando bloqueadores neuromusculares.

Ventajas

- Dosis bajas y efectos potentes
- Recuperación rápida y menor riesgo de toxicosis
- Recomendable en pacientes con estado general deficiente o caquécticos
- Auxiliares en el control de animales nerviosos, intoxicados, viejos o que padezcan insuficiencia cardiaca, renal o hepática
- Posibilidad de emplear un agente antagónico, aumentando así el margen de seguridad ya conseguido con el uso de las combinaciones anestésicas

Indicaciones y dosis

La neuroleptoanalgesia está indicada en:

a) Intervenciones quirúrgicas de corta duración o sencillas, como la extirpación del tercer párpado prolapsado, dedos suplementarios, lavado de oídos en animales con problemas de otitis, revisión de glándulas anales, heridas superficiales que requieren sutura y, en general, en todos los casos en que es necesaria la anestesia con barbitúricos pero se desea evitar éstos dado que se requiere una pronta recuperación.
b) Intervenciones quirúrgicas de larga duración o en casos de suma gravedad. La neuroleptoanalgesia permite obtener resultados favorables en cirugía abdominal y ginecoobstétrica, así como en el tratamiento de quemaduras de grandes superficies; se puede generar mayor analgesia con óxido nitroso.

Es recomendable al aplicar neuroleptoanalgesia que se administre el neuroléptico mínimo y se espere hasta que el paciente muestre signos de sedación; luego se administra el analgésico narcótico. De este modo se evitan excitación y actividad motora incontrolada, generada por el analgésico narcótico, en particular cuando se administra en grandes dosis.

Agentes inductores

La combinación de fentanilo y el droperidol es muy utilizada para inducir neuroleptoanalgesia. En la actualidad se usa también xilacina o detomidina como neuroléptico y en ocasiones la combinación de propionilpromazina y metadona. La combinación de maleato de acepromazina con petidina ya se utilizaba mucho antes de que el término "neuroleptoanalgesia" tuviera aceptación general en el vocabulario farmacológico. Por su disponibilidad relativa, se considera brevemente el uso de fentanilo y droperidol.

※ Fentanilo

Es un agonista opioide potente derivado del piperidilo que se encuentra en forma de polvo, soluble en agua y alcohol; no tiene olor. Su nombre químico es N-fenil-N-[1-(2-feniletil)-4-piperidinil]-propanoamida; N-(1-fenetil-4-piperidil)-propionanilida (fig. 37-1); tiene peso molecular de 336,4 Da y su fórmula condensada es $C_{22}H_{28}N_2O$.

Indicaciones y dosis

El fentanilo es un potente analgésico narcótico, con acción de inicio rápido y corta duración. Tiene carac-

Fig. 37-1. Fórmula estructural del fentanilo.

Fig. 37-2. Fórmula estructural del droperidol.

terísticas farmacológicas similares a las de la morfina, pero se diferencia de ésta por su capacidad de producir el mismo grado de analgesia con ~1/150 de la dosis y porque prácticamente no causa vómito ni liberación de histamina en los perros.

El fentanilo sólo puede aplicarse en cesáreas después de la exposición de los cuernos uterinos, para evitar la depresión de los fetos. En teoría, puede producir adicción si se administra repetidamente, con síndrome de supresión (abstinencia) y algunos efectos sistémicos.

Efectos adversos

No debe administrarse a pacientes con asma bronquial, ni en aquellos que puedan ser particularmente sensibles a la depresión respiratoria, como los comatosos, ni los que padezcan lesión o tumores cerebrales que aumenten la presión intracraneal. Además, no es recomendable su uso con inhibidores de la MAO. Ocasionalmente provoca vómito y defecación durante la inducción. Se ha afirmado que puede inducir episodios espasmódicos del esfínter de Oddi. El fentanilo tiene actividad colinérgica débil, por lo que debe utilizarse con precaución en pacientes con arritmias cardiacas, en particular en bloqueos cardiacos. Produce también rigidez muscular frecuente, y en algunos casos puede causar expansión pulmonar reducida y apnea, laringoespasmo o broncoespasmo e hipotensión. En caballos y gatos produce excitación, fasciculación y aumento del tono muscular, así como arritmias ventriculares.

Droperidol

El droperidol constituye un potente neuroléptico del grupo químico de las butirofenonas. Su nombre químico es 1-[1-[4-(4-fluorofenil)-4-oxobutil]-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil]-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-1 (fig. 37-2); tiene peso molecular de 379.4 Da y su fórmula condensada es $C_{22}H_{22}FN_3O_2$. Es un polvo soluble en agua y alcohol, y no tiene olor.

Se caracteriza por ejercer acción rápida, intensa y breve; su acción neuroléptica se manifiesta 2-3 min después de la inyección IV. El efecto máximo se consigue 10-12 min después de la inyección y la duración de su acción es de ~30 min, aunque persisten algunos efectos hasta 3-4 h después. Entre sus características se encuentran las siguientes:

- Índice terapéutico notablemente alto
- Actividad antiemética intensa
- Influencia protectora contra el choque traumático
- Acción analéptica sobre el centro respiratorio autónomo, pues aumenta la sensibilidad de éste al CO_2
- En dosis terapéuticas, raras veces produce efectos secundarios graves, de naturaleza neurovegetativa o extrapiramidal

No obstante, en casos excepcionales en perros se presenta un efecto contrario como la excitación con ladridos constantes que pueden durar varias horas.

Fentanilo-droperidol

Por lo general, el droperidol y el fentanilo se usan en una proporción 50/1, respectivamente (2.5 mg de droperidol y 0.05 mg de fentanilo).

Farmacocinética

Después de administrarlos vía IM en perros de manera secuencial como se comentó, el efecto dura 30-40 min, aunque algunos animales pueden permanecer sedados por horas. Ambos fármacos se metabolizan en el hígado y se eliminan en la orina.

Indicaciones y dosis

Por medio de fentanilo-droperidol se puede aplicar NLA prácticamente para toda clase de intervenciones. Hay buena tolerancia local de los productos utilizados y la técnica de administración es simple y económica.

Perros: para neuroleptoanalgesia quirúrgica se utiliza una dosis promedio de 20 mg de droperidol y 0.4 mg de fentanilo por cada 9 kg de peso.

Efectos adversos

Dado que el droperidol es capaz de bloquear la respuesta a las aminas presoras, existe la posibilidad de que produzca hipotensión intensa en el periodo posoperatorio inmediato. Debe usarse con cautela en pacientes con disfunciones hepáticas o renales, debido a la importancia de estos órganos en el metabolismo y la excreción de esta combinación. No está aprobado su uso en animales de producción. Es muy irritante si se administra perivascularmente. En los terriers australianos no produce efecto; en otras razas se observan salivación, temblores, bradicardia, diarrea, defecación, flatulencias, depresión respiratoria y dolor en el sitio de inyección. La bradicardia y la salivación pueden tratarse administrando atropina. Los músculos costales pueden tornarse rígidos y dificultar la respiración; se recomienda administrar relajantes musculares en ese caso.

Interacciones

Cuando se usa la mezcla fentanilo-droperidol para la inducción de anestesia en perros complementada en su caso con algún otro agente (p. ej., óxido nitroso curarizante), el efecto se caracteriza por su fácil manejo y notable reversibilidad, tanto en su acción conjunta como en las de sus distintos componentes (neurolepsia, analgesia, hipnosis y relajación muscular), por lo cual asegura el mantenimiento del equilibrio fisiológico del organismo. Para tratar la depresión respiratoria puede administrarse naloxona. Fentanilo y droperidol potencian los efectos de cualquier fármaco que actúe sobre el SNC. La administración de otros fármacos depresores del SNC (p. ej., barbitúricos, narcóticos y otros tranquilizantes mayores), cuya acción puede sumarse a la del droperidol, debe hacerse en dosis reducidas (alrededor de la mitad de la dosis usualmente recomendada), debido a una posible acción sumatoria o de potenciación de los efectos. En el cuadro 37-1 se resumen los efectos en perros del fentanilo, el droperidol y la combinación de ambos.

Otros fármacos

En la actualidad es probable que la xilacina sea el mejor neuroléptico, debido a la rapidez de su efecto y a la profundidad de su acción depresora central. Sin embargo, como ya se dijo la combinación de maleato de acepromazina con petidina se utilizaba mucho antes de que se acuñara el término "neuroleptoanalgesia". En algunos

Cuadro 37-1. Efectos en perros de fentanilo, droperidol y la combinación de ambos

Efectos	Fentanilo	Droperidol	Fentanilo-droperidol
Cardiovasculares	Bradicardia Hipotensión	Vasoconstrictor cerebral potente Hipotensión, bradicardia, hipovolemia, vasodilatación	Hipercapnia Contracción ventricular prematura
Respiratorios	Depresión respiratoria Apnea	Depresión respiratoria	Depresión respiratoria Disnea
Musculares	Espasmo del esfínter de Oddi, rigidez muscular y torácica, laringoespasmo, broncoespasmo, vagotonía	Efectos mínimos	Rigidez torácica, contracciones musculares, relajación muscular deficiente
Otros	Miosis, euforia, náusea	Mareo, escalofrío, piloerección	Defecación, micción, hiperacusia
	Vómito, mareo, dificultad visual, comezón	Insomnio, síntomas extrapiramidales, bloqueo adrenérgico, depresión reticular y neurovegetativa	No debe administrarse fentanilo a animales premedicados con propranolol Induce choque

países europeos, se prefiere la combinación de propionilpromazina y metadona con los mismos propósitos.

Lorazepam

Su nombre químico es 7-cloro-5-(2-clorofenil)-1,3-dihidro-3-hidroxi-2H-1,4-benzodiazepina-2-1 (fig. 37-3); su fórmula condensada es $C_{15}H_{10}C_{12}N_2O_2$ y tiene peso molecular de 321.2 daltons.

Farmacodinámica

Se ha postulado que el lorazepam ejerce su acción sobre el sistema límbico, en la porción correspondiente a la amígdala, y en consecuencia controla los estados de ansiedad. Por otra parte, se sabe que posee propiedades miorrelajantes centrales e inhibe algunos reflejos espinales, aunque no afecta la transmisión en la placa neuromuscular.

Fig. 37-3. Fórmula estructural del lorazepam.

Indicaciones y dosis

Puede utilizarse en combinación para inducir neuroleptoanalgesia. Los estudios efectuados en monos sobre el efecto de este producto indican que en dosis de 0.05 mg/kg induce sedación prolongada. Además, se observa que con dosis moderadas se reduce la ansiedad, y con dosis fuertes se produce sedación y depresión.

Perros: los autores han usado con éxito la combinación de lorazepam, xilacina y droperidol en perros en cirugías de corta duración.

Bovinos: se ha observado que con dosis bajas de lorazepam (0.05 o 0.1 mg/kg vía IV e IM) se produce un decaimiento general y se detecta una proporción moderada de analgesia y sedación.

Efectos adversos

Al parecer la frecuencia cardiaca no se altera en grado significativo, pero el lorazepam afecta la respiración, ya que acelera su frecuencia. Como consecuencia produce ligera alcalosis.

En lo que se refiere a su actividad como tranquilizante, los animales presentan marcada hiperacusia, lo cual causa respuestas de defensa al menor ruido en el ambiente.

Interacciones

Estudios recientes indican que al combinar lorazepam con xilacina y droperidol puede lograrse una neuroleptoanalgesia igual, e incluso mejor, que la inducida con fentanilo-droperidol.



38 Preanestesia

Este capítulo comprende:

- **Conceptos generales**
- **Características del fármaco inmovilizador ideal**
  - Margen terapéutico
  - Compatibilidad
  - Inocuidad
  - Rapidez de efecto
  - Reversibilidad
  - Estabilidad
  - Potencia
  - Facilidad de administración
- **Clasificación de los fármacos de inmovilización**
  - Preanestésicos
  - Anestésicos
  - Sedantes
  - Neurolépticos
  - Neuroleptoanalgesia
  - Ataráxicos o tranquilizantes
  - Hipnóticos y soporíferos
  - Narcóticos
  - Narcosis
  - Analgésicos o anodinos
  - Parasimpaticolíticos
- **Factores que deben considerarse durante la inmovilización**
  - Diferencias de especie
  - Estado fisiológico
  - Condición física
  - Estado emocional
  - Seguridad
  - Equipo
  - Vía de administración
- **Evaluación cardiaca y pulmonar del perro en los periodos preoperatorio y perioperatorio**
  - Evaluación preoperatoria
  - Periodo perioperatorio

Conceptos generales

Durante los últimos 15 años se ha observado un incremento impresionante en el empleo de medicamentos para contener e inmovilizar animales. Los agentes empleados en la actualidad permiten procedimientos de manipulación que antes eran prácticamente imposibles. La vida de muchos animales se ha salvado gracias al uso adecuado de fármacos que reducen al mínimo la tensión* extrema que solía acompañar a los procedimientos quirúrgicos.

Aunque muchos de estos medicamentos han sido de uso amplio durante los últimos años, la historia de varios de ellos es muy larga. Las tradiciones y los mitos de Occidente permiten presumir que el ser humano empleó antiguamente sustancias cuyo uso se desconoce hoy. Sin embargo, la moderna investigación antropológica ha permitido el conocimiento de culturas sudamericanas y africanas muy cercanas a la Edad de Piedra, y entre ellas es común el empleo de sustancias que han probado ser de incalculable valor para la ciencia moderna.

El arte de la cacería con flechas se conserva vivo en buena medida entre varias culturas africanas y sudamericanas. Estos cazadores impregnan las puntas de sus flechas con extractos de plantas y animales y logran pericia envidiada por más de un cazador dotado de armas modernas. La concentración de los agentes tóxicos en las mezclas venenosas es en extremo variable y depende de la fuente y del método usado para la preparación. Los análisis de algunas flechas de procedencia africana demostraron contenidos de hasta 5 g de oubaína (glucósido cardioactivo) en la punta. La dosis letal para el ser humano adulto es de 0.002 gramos.

La identificación de plantas y animales utilizados para la elaboración de extractos venenosos fue un secreto guardado durante largo tiempo. Aún después de que las especies se conocieran, se hizo evidente la necesidad de crear técnicas químicas modernas para resolver la estructura de los principios tóxicos.

Los cazadores sudamericanos utilizan plantas que contienen curare (*Strychnos toxifera* y *Chondrodendron tomentosum*). En algunas regiones, los cazadores también emplean ranas (*Dendrobates sp.*) que producen glucósidos cardioactivos en sus glándulas cutáneas. En África se usan plantas que contienen potentes glucósidos cardioactivos (*Acocanthera sp.* y *Strophanthus sp.*). En algunas pócimas se agregan extractos de animales y de serpientes venenosas. Los animales pequeños y las aves inyectadas con flechas envenenadas mueren en sólo 15 min, mientras que los elefantes tardan algunos días en morir.

El curare presenta muchas deficiencias como agente de contención: no seda ni anestesia al animal; sólo evita su actividad muscular. Por tanto, su uso médico y veterinario es peligroso, ya que las respuestas de alarma, estimulación psicógena y otras funciones disminuidas neuropsicógenas continúan activas. Más aún, el índice terapéutico del curare es reducido debido al paro respiratorio que suele originar. A menos que se le proporcione rápida asistencia respiratoria, el animal puede morir.

Actualmente, el curare se emplea muy raras veces para la inmovilización química. Sin embargo, las técnicas para administrar medicamentos y la experiencia ganada por medio del trabajo con este fármaco sirvieron de base para las prácticas modernas de contención química.

Características del fármaco inmovilizador ideal

La búsqueda de un medicamento ideal que reúna todos los requisitos para la contención química eficaz continúa aún. Para ello es necesario considerar que los objetivos principales de la contención química son reducir la aprensión y eliminar el esfuerzo de resistencia. En seguida se describen las características deseables que debe tener un inmovilizador:

Margen terapéutico

El medicamento debe poseer un amplio margen terapéutico (MT), que constituye el equilibrio adecuado entre la dosis letal y la dosis eficaz. Un margen terapéutico amplio permite cierto grado de error, ya sea por la estimación del peso corporal o por la variación individual en la respuesta fisiológica.

Compatibilidad

El fármaco debe ser física y químicamente compatible con otros medicamentos utilizados en la práctica. Para incrementar el margen terapéutico, muchos agentes de contención química se combinan con otros agentes, lo cual suele disminuir la dosis necesaria de cada uno y simultáneamente incrementa la eficacia para la inmovilización.

* Se entiende por tensión el agotamiento de la energía de adaptación del individuo frente a agentes agresores del ambiente, sean externos o internos, específicos o inespecíficos, que generen cualquier tipo de respuesta del individuo.

Inocuidad

La mayoría de los agentes para contención química se administran por vía IM y no deben irritar las estructuras musculares. Algunos agentes irritan o causan dolor local transitorio bajo el sitio de la inyección, pero no hacen daño; la mayor parte de los agentes actualmente utilizados poseen esta cualidad. Aunque una solución no sea irritante por sí misma, el líquido inyectado con excesiva presión podría rasgar las fibras musculares. Esto puede ocurrir si se usan cargas mayores de las necesarias para expeler el líquido de la jeringa. El músculo y la piel pueden ser dañados por la acción de la jeringa.

Rapidez de efecto

Es deseable un periodo de inducción corto. Aunque el cine y la televisión han propagado la creencia de que los animales pinchados con dardos caen inmediatamente, los agentes de contención química actuales requieren entre 10 y 20 min después de la inyección IM para que se produzca el efecto de inmovilización. Este periodo permite a algunos animales de carrera rápida avanzar algunos kilómetros, lo cual constituye un serio inconveniente cuando se trabaja con animales en libertad, ya que pueden escapar y perderse a la vista del manejador. Más aún, el animal puede morir de paro respiratorio por falta de asistencia, o ser cazado por un depredador mientras está bajo la influencia del fármaco.

Reversibilidad

El medicamento ideal debe tener un antídoto específico. El antídoto revierte los efectos del fármaco, evitando la muerte por paro respiratorio u otro problema que puede surgir en el curso de la inmovilización. Existen antídotos disponibles para algunas sustancias, como *etorfina* (M-99), *fentanilo* y *D-tubocurarina*, aunque aún se desconocen los que neutralizan a la mayoría de los demás agentes inmovilizantes.

Estabilidad

Muchos medicamentos de contención se emplean en condiciones que no permiten la refrigeración. El fármaco ideal debe permanecer estable en solución durante largos periodos; p. ej., el cloruro de succinilcolina en solución tiene vida media muy corta cuando no se refrigera.

Potencia

Es importante que la dosis eficaz del medicamento sea suficientemente baja para permitir su uso en el pequeño volumen de las jeringas necesarias para dardos de inyección.

Facilidad de administración

En el caso particular de las especies animales silvestres, ya sea en cautiverio o en libertad, se requiere cierto equipo especial para administrar estos fármacos, como son:

- *Impulsores de largo, mediano y corto alcance*, como rifles y pistolas que disparan la jeringa por medio de cargas de CO_2 o cartuchos de salva calibre 22.
- *Teleciclisto*: jeringa con mango de un metro o más de longitud.
- *Cerbatanas*, originalmente utilizadas por indígenas ecuatorianos, descubiertas a principios de 1900, y actualmente desarrolladas en Alemania, conocidas como "Telinject".
- *Ballestas*, que impulsan el equipo de inyección a distancia mayor que la cerbatana, aunque su impulsión es silenciosa. El equipo es voluminoso, difícil de manipular en espacios reducidos y requiere fuerza física para tensar la cuerda.

Ya existen fármacos que poseen la mayoría de las cualidades enumeradas al usarlos en determinadas especies.

Clasificación de los agentes de inmovilización

En farmacología, los agentes químicos utilizados para llevar a cabo la inmovilización se clasifican en tranquilizantes, analgésicos-sedantes, hipnóticos, anestésicos disociativos y anestésicos esteroides. Muchos de estos agentes disminuyen el dolor, por lo cual permiten realizar procedimientos menores con resistencia mínima del animal.

Las definiciones de los términos empleados para describir los fármacos que causan depresión del sistema nervioso central y periférico pueden ser confusas. Las siguientes definiciones servirán como guía general y expondrán de manera accesible los términos usados para describir el tipo y el grado de depresión neuronal ocasionados por un medicamento específico.

Preanestésicos

Son fármacos utilizados para la contención química que facilitan la inducción de la anestesia, reducen la cantidad total de anestésico general necesario y a menudo promueven una rápida recuperación de la anestesia, o bien

puede definirse como la sustancia administrada antes de un anestésico con la finalidad de disminuir la ansiedad, proporcionar inducción suave de la anestesia y disminuir los efectos indeseables del anestésico.

Anestésicos

Los anestésicos son agentes usados para someter al paciente a insensibilidad absoluta. Se utilizan para abolir tanto la percepción como las reacciones del paciente al dolor, con pérdida de la conciencia. Su acción puede ser local (la suministrada con anestésicos locales) o completa, como en el caso de los anestésicos generales. El término anestesia (de *an*, sin, y *aesthesis*, sensación), como efecto concomitante reversible de la depresión del tejido nervioso, se refiere a esa depresión local o general.

Sedantes

Este término deriva de la voz "sedación", que indica un grado ligero de depresión del SNC, en el cual el animal está despierto pero calmado, libre de nerviosismo e incapaz de reaccionar completamente a la estimulación externa. Por lo tanto son fármacos que reducen la percepción y la reacción cerebral sin evitar que el paciente participe normalmente en su entorno. Hasta hace poco, el término "sedante" se aplicaba a compuestos como el alcohol etílico y los bromuros de potasio, sodio y amonio; en la actualidad se aplica a un grupo de fármacos conocidos colectivamente como medicamentos ataráxicos o tranquilizantes, y neurolépticos o neuropléjicos, que no inducen el letargo extremo y la apatía relacionados con los antiguos sedantes. Conviene examinar con más detalle la terminología que se emplea con los sedantes, para precisar su significado y evitar confusiones posteriores.

Neurolépticos

Este término procede de las voces neuro = nervio y lepsis = coger, detener. Se llama neuroléptica a la sustancia que calma la agitación y la actividad neuromuscular.

Neuroleptoanalgesia

Se aplica, por su parte, a la combinación del efecto de un neuroléptico y un analgésico, o a la combinación del efecto de un tranquilizante y un narcótico.

Ataráxicos o tranquilizantes

Ataraxia significa, tanto en griego como en español, calma y pasividad; etimológicamente, lo opuesto de *taraxis*, turbación. En medicina veterinaria, la voz *ataraxia* designa la serenidad libre, sin depresión de las facultades mentales ni trastorno de la conciencia. Los tranquilizantes forman parte de los agentes neurolépticos.

Se denomina "tranquilización", finalmente, al efecto de sedación o calma sin forzamiento de sueño.

Hipnóticos y soporíferos

Son depresores del SNC. Producen un estado equivalente al sueño y, en muchos casos, similar a él. La mayoría de los anestésicos no volátiles producen tal estado al administrarse en dosis adecuadas. Los barbitúricos son tal vez los más usados.

Narcóticos

Son casi siempre analgésicos. Cuando un animal bajo la influencia de un narcótico es sometido más tarde a anestesia total por aplicación de una anestésico, se usa comúnmente el término narcótico basal para describir al fármaco, y para describir la profundidad de la depresión narcótica se emplean las expresiones *depresión ligera, media* y *profunda*.

Narcosis

El término narcosis tiene diferentes significados, pero es muy similar a la analgesia acompañada por sueño profundo; a continuación se presentan algunos ejemplos:

- Es un estado de depresión del SNC, de sueño profundo; pero tan pronto como el estímulo excitante cesa, el paciente vuelve a su estado inicial. En algunos casos, la narcosis ligera es acompañada por excitación y lucha, que puede redundar en lesiones autoprovocadas; la incidencia de la excitación narcótica es más alta durante la inducción y la recuperación de la anestesia general, pero también puede ocurrir cuando los animales narcotizados son heridos, o los estimula el ruido y el movimiento.
- La palabra narcosis (*narke*, estupor) describe el estado de depresión del SNC que colinda con la anestesia, y que puede lograrse con el uso de dosis subanestésicas de barbitúricos, de hidrato de cloral, de morfina o de extractos de opio, como el papaverato.

Analgésicos o anodinos

Son simplemente neutralizadores del dolor. Pueden actuar de manera central y sistémica, como lo hacen los derivados del ácido salicílico, el clorbutol, la morfina y la petidina, o pueden actuar *in situ*. La analgesia local de

orden mayor puede ser inducida por anestésicos locales. Su nombre proviene de *an* y *algos*, ausencia de dolor. Así, el analgésico es el medicamento que libera del dolor sin producir inconsciencia o sueño.

Parasimpaticolíticos

Son fármacos preanestésicos que se utilizan para prevenir algunos efectos de la anestesia, como la salivación excesiva; dos ejemplos son la atropina y el glucopirrolato.

Factores que deben considerarse durante la inmovilización

Cuando se prepara al paciente para inmovilización química se deben considerar la especie, el estado fisiológico del paciente, su condición física y su estado emocional.

Diferencias de especie

No existe en la actualidad un solo agente de contención química igualmente eficaz y seguro para usarse en todas las especies de vertebrados. Muchos medicamentos se usaron en las especies disponibles durante la fase de prueba de su producción y uso clínico inicial. La experiencia ha verificado que la mayor parte de los agentes tienen estrictas limitaciones de especie. El manejador debe establecer la idoneidad del agente para la especie de que se trate, antes de usarlo.

Estado fisiológico

Los animales de la misma especie pueden reaccionar en forma distinta a un agente químico, dependiendo del grupo de edad en que se encuentren. De modo similar, puede disminuir su capacidad destoxificadora por degeneración renal o hepática.

El sexo de un animal rara vez influye en la respuesta a la contención química. Sin embargo, es posible que la gestación y la lactancia modifiquen la acción de un fármaco de contención en particular. Algunos fármacos como etorfina, ketamina, fenciclidina y fentanilo cruzan la barrera placentaria y pueden sedar al feto. Cuando esas sustancias se usan antes de la cesárea, el producto puede requerir atención especial para iniciar la respiración después de nacer. En el caso de etorfina y fentanilo se debe emplear el antídoto en el recién nacido al igual que en la madre para invertir el efecto provocado por el anestésico.

Condición física

La dosificación de fármacos de contención química se basa en el peso corporal. Es importante desarrollar la habilidad para calcular en forma precisa el peso corporal. Las pequeñas especies, como las aves de jaula o los roedores, deben ser pesadas con exactitud antes de la inmovilización química. La referencia bibliográfica puede o no ser un auxiliar para establecer pesos promedio, ya que no todas las referencias son exactas.

Los animales que requieren inmovilización pueden sufrir diferentes grados de malnutrición. La emaciación indica que el animal se encuentra en estado de equilibrio nitrogenado negativo. Esto afecta muchas actividades metabólicas y puede modificar los efectos del agente químico. Otros animales pueden estar en condiciones desfavorables y también presentar problemas para el cálculo del peso a fin de determinar la dosis del medicamento que se administrará.

Los animales nacidos en cautiverio o los silvestres enjaulados carecen por lo general de la condición física óptima de sus congéneres en libertad. Los animales cautivos suelen reaccionar adversamente al ejercicio por tensión, y generalmente el aparato respiratorio y el sistema cardiovascular no están preparados para un trabajo máximo. Muchas especies disminuyen la actividad metabólica durante épocas de tensión por calor o frío. Las rutas metabólicas cambian, y lo mismo hace a la vez la respuesta a agentes químicos. La inactividad puede ser estacional, o activarse por cambios en las condiciones ambientales. En algunos casos, puede ser causada por respuestas emocionales, como el miedo y la excitación. Es importante para el manejador de animales poder reconocer el estado de torpeza de ciertas especies, y ajustar en consecuencia el uso de los agentes de contención química, para adaptarlo a las restringidas actividades metabólicas del animal deprimido.

Estado emocional

El factor modificador más importante que debe considerarse en la contención química es el estado emocional del animal en el momento de la inyección. Inyectar un fármaco a un animal en estado de alarma, con alta liberación de catecolaminas y cortisol, puede causar efectos opuestos a los que ocurren en un animal tranquilo. Emociones como excitación, miedo y agitación provocan intenciones de correr, lo cual genera acidosis, y así se sensibiliza el músculo cardiaco a los efectos de las catecolaminas. El resultado final puede ser un episodio de fibrilación ventricular.

Seguridad

No siempre es posible inmovilizar a un animal en condiciones ideales. Sin embargo, la seguridad del procedimiento de inmovilización debe aproximarse a lo ideal cuanto sea posible. Puede ser deseable colocar al paciente en un espacio pequeño y concederle un lapso para que se equilibre su estado emocional, antes de que se les administre un medicamento. Si es imposible apaciguarlo antes de la inyección, el manejador debe reconocer los riesgos y estar preparado para contrarrestar cualquier respuesta adversa.

Equipo

Las fallas en el equipo pueden consistir en jeringas rígidas, de vidrio, sucias o rotas; agujas sin filo, tapadas, mal fabricadas, perforadas o rasgadas en la base o mal sujetas a la jeringa, etc. El operador debe asegurarse de que todo el equipo se encuentre en buenas condiciones de funcionamiento, que haya sido reparado y se encuentre limpio y lubricado, e inspeccionar las puntas y los orificios de las agujas.

Conviene recordar que para obtener éxito en la inmovilización química de los animales se requiere la intervención de otros factores no menos importantes que los anteriores, como:

- Acceso inmediato al equipo para proporcionar oxígeno suplementario y las soluciones de $NaHCO_3$ para corregir la acidosis metabólica.
- Uso del equipo adecuado, según las condiciones del animal que se pretende inmovilizar.
- Habilidad del personal para administrar el fármaco en el sitio preciso, con el menor daño posible para el animal, así como para el personal. Se debe actuar con seguridad en el trabajo que se va a efectuar, haciéndolo con rapidez pero con el tacto y la delicadeza necesarios.
- Control de las causas de excitación de los animales, como movimientos bruscos, ruidos inesperados y presencia de personas desconocidas.

Vía de administración

La falla más común en el operador consiste en no aplicar la inyección en el lugar adecuado y ocasionar que la absorción del medicamento no ocurra a la velocidad adecuada. Las inyecciones en tejido graso, fascias y nervios, o las intraperitoneales, intratorácicas, intradérmicas o por vía SC, pueden terminar en inducción prolongada o efecto fallido. La inyección IM está indicada para la inducción acelerada; de lo contrario puede resultar sobredosis.

La inyección en un sitio erróneo, sobre todo en los animales silvestres, también puede ocasionar la perforación de un hueso e incluso su fractura. No debe omitirse la posibilidad de rotura de la aguja dentro del músculo del animal, con el consiguiente desgarro de los tejidos locales, lo cual requerirá estudios radiográficos posteriores para la extracción quirúrgica. Pueden llegar a desarrollarse infecciones en el sitio de la inyección cuando no se limpia la piel o no se desinfectan la jeringa y la aguja. Aunque los fármacos de contención química se pueden administrar por otras vías parenterales, se administran de manera primaria los preparados IM. Cualquier masa muscular es un sitio adecuado. En la práctica, los músculos superiores de la pierna, los posteriores y los hombros son los sitios preferidos porque son grandes áreas blanco. El veterinario debe recordar los conocimientos anatómicos para evitar lesionar nervios y vasos. Ante todo debe evitarse el uso IM de sustancias irritantes, por ejemplo el pentobarbital. Las lesiones a menudo son permanentes e incapacitantes. Ante todo debe recordarse que la inyección IM es precisamente eso; debe aplicarse en una masa muscular y no entre masas, por donde a menudo corren los nervios y grandes vasos. El cuello es un sitio indeseable porque en sentido paralelo corren las vértebras cervicales, la tráquea, el esófago y los vasos sanguíneos mayores, y si se inyecta en las bandas faciales pesadas (los ligamentos de la nuca), en la parte superior del cuello, no ocurrirá la absorción. Al animal bajo el efecto de tales medicamentos es apropiado proporcionarle suficiente oxígeno o algún otro tratamiento en casos de emergencia. La intubación endotraqueal es difícil en algunas especies, pero se puede lograr con un laringoscopio de tamaño adecuado. El tubo endotraqueal permite la reanimación por presión positiva; si el animal vomita, evita la aspiración del alimento regurgitado.

Evaluación cardiaca y pulmonar del perro en los periodos preoperatorio y perioperatorio

La función del anestesista es conducir al paciente, mediante la magia de la anestesia, por una jornada única, virtualmente a los confines de la muerte y regresarlo sano y salvo. Esta tarea es un arte y una ciencia que requieren la evaluación minuciosa del estado general del paciente, en particular en dos áreas de importancia vital: las funciones cardiaca y respiratoria. No se pretende subestimar otras valoraciones como la renal, el balance de líquidos y electrólitos, la presencia de entidades patológicas de base como la diabetes, el lupus eritematoso y otras. Empero, en el procedimiento anestésico resultan clave la integridad ventilatoria y cardiovascular. Tanto la acidosis respiratoria como la falta de perfusión ade-

cuada o las dos juntas pueden inducir choque agudo y la muerte. A menudo los animales están compensados en el reposo, pero dada la reducción de sus reservas respiratoria y cardiaca, se les debe catalogar como pacientes de alto riesgo anestésico.

Es importante hacer hincapié que para el veterinario de hoy no es suficiente con realizar un seguimiento transoperatorio de frecuencias respiratoria y cardiaca; se debe conocer a fondo la conducción del impulso cardiaco, así como del movimiento valvular y muscular cardiaco, para poder predecir la relación ventilación-perfusión, con base en los datos del examen clínico de gabinete y el interrogatorio al propietario.

Aquí se presenta la información básica para reconocer estos dos componentes de la homeostasis orgánica. El objetivo es evitar accidentes durante la anestesia por negligencia. El médico veterinario debe saber distinguir si la premedicación con atropina es opcional en un corazón sano u obligatoria en un crecimiento biventricular o contraindicada en una estenosis pulmonar, o bien si la aplicación de xilacina está contraindicada en un bloqueo de segundo grado. Más aún, es necesario que el veterinario pueda brindar al dueño del paciente un pronóstico certero del procedimiento anestésico quirúrgico, detallando la magnitud de los riesgos anestésico y quirúrgico por separado. No resulta ético justificar un fracaso anestésico en función de la falta de instrumental, y mucho menos de la ignorancia o falta de previsión. De estas consideraciones parte la idea de presentar a la comunidad este recordatorio.

Evaluación preoperatoria

En muchas ocasiones resultan poco evidentes los signos clínicos que muestran los animales con alteraciones torácicas (bronquiales, pulmonares o cardiacas). No obstante, nunca se insistirá demasiado en que es esencial una anamnesis detallada de esta área. En muchas ocasiones, el clínico se sorprende de la valiosa información que obtiene con un interrogatorio persistente. Por ejemplo, en cachorros es común que los dueños no logren relacionar una insuficiencia ventilatoria con una reacción de vómito, tos y postración durante la ingestión de alimentos, y se refieren al evento con un enfoque gastrointestinal cuando en realidad se puede tratar de epiglotitis o neumonía.

Después de la anamnesis, el médico identificará que el signo clínico más prominente de enfermedad respiratoria es la tos. Ésta por lo general implica una participación parenquimatosa, traqueal o bronquial y en raras ocasiones es causa de enfermedad pleural. Es obvio que la tos es un mecanismo de defensa y que el clínico no debe intentar suprimirla sin realizar un análisis cuidadoso de su origen, mediante un examen clínico completo.

Semiología de la tos

La tos es regulada por el centro tusígeno situado cerca del centro respiratorio en el bulbo raquídeo. Recibe estímulos del cerebro (tos voluntaria) y de determinadas zonas tusígenas localizadas casi en su totalidad en el aparato respiratorio. Calzada (1997) presenta una excelente revisión sobre el particular, de la cual se presentan a continuación algunos datos relevantes para el procedimiento anestésico.

Los tipos de tos pueden dividirse en dos grandes grupos: con puntos de partida intrarrespiratorios (fosa interaritenoidea, cuerdas vocales, mucosa de la tráquea, de la carina y de los bronquios) y con puntos de partida extrarrespiratorios (nasofaringe, conducto auditivo, mediastino, cavidad abdominal y tegumentos).

La *tos de origen respiratorio* es aquella que parte de las vías respiratorias inferiores y tiene los siguientes rasgos clínicos: es húmeda, fácil y productiva (termina casi siempre con la expulsión de esputo). El esputo o expectoración verdadera se define como toda secreción que proviene de las vías respiratorias inferiores (o sea la parte comprendida entre la laringe, en la parte superior, y los alvéolos pulmonares en la porción inferior) que es consistente, de coloración amarillenta o verdosa y rara vez blanquecina.

En ocasiones, la tos de origen respiratorio no termina con la expulsión del esputo, ya que a menudo es deglutido por los perros. Además, durante las primeras etapas de un gran número de infecciones respiratorias, cuando las lesiones se encuentran en periodo congestivo y la extensión de la lesión en la superficie respiratoria es limitada, la tos no termina con la expulsión del esputo, ya que aún no se ha formado o porque es sumamente viscoso y la fuerza de la tos no es suficiente para movilizarlo al exterior. Aun así, la tos puede clasificarse en húmeda, y poco tiempo después se torna productiva, lo cual permite identificarla como tos de origen respiratorio. Esta última puede ser sonora y fuerte o suave. La primera es común en los padecimientos de las vías respiratorias de conducción (faringe, laringe, tráquea y bronquios) pues, por lo general, se pueden llevar a cabo las tres fases de la tos: inspiratoria, comprensiva y espiratoria. La tos suave es un signo frecuente en las lesiones del parénquima pulmonar. Es importante observar que en esta última variante el esfuerzo inspiratorio inicial es corto y el esfuerzo espiratorio, intenso.

La *tos de origen extrarrespiratorio* se caracteriza porque es seca, molesta, no productiva, fuerte, sonora y nunca se acompaña de esputo verdadero (cuando existe expectoración, ésta tiene características de esputo falso, o sea más escaso siempre, fluido y blanquecino). Esta tos no tiene ninguna función expulsiva mecánica, únicamente constituye una manifestación de un trastorno orgánico, de modo que no es benéfica y en algunos casos puede ser perjudicial.

El momento y la forma en que ocurre la tos también sugieren el tipo de enfermedad. Las enfermedades nasales o nasofaríngeas como rinitis (ya sea viral, bacteriana, micótica o parasitaria), neoplasia o pólipos nasofaríngeos, faringitis y tonsilitis, cursan con una variante de la tos: el estornudo. Además, presentan incremento de secreciones nasales que pueden desplazarse caudal y ventralmente e incluso ocluir la faringe y la laringe. La tos es iniciada por la irritación o inflamación de las vías respiratorias superiores y la acumulación de secreciones en nasofaringe y orofaringe.

Enfermedades como laringitis infecciosa, tumores, cuerpos extraños, quistes y parálisis laríngea estimulan la tos de manera directa, o por el establecimiento de alguna infección secundaria. La tos debida a irritación laríngea se relaciona con una de las principales funciones de la laringe, a saber la prevención de la aspiración de material extraño a las vías respiratorias bajas, la cual puede evitarse por la presencia de receptores de gran sensibilidad en estas estructuras. En casos de epiglotitis, el perro no tendrá tos o ésta será muy leve, pero cursa con disfagia y la principal queja de su propietario será de que "está triste y no quiere comer".

Las lesiones en la glotis se manifiestan con dos tipos de tos. La más común se caracteriza porque el perro la realiza haciendo un súbito esfuerzo espiratorio espontáneo con la glotis abierta, la mayoría de las veces con accesos repetitivos. Se puede tratar de imitar ese tipo de tos pronunciando varias veces y en voz baja el monosílabo "ja". El otro tipo de tos se presenta cuando la lesión es más intensa y se relaciona con una tos seca sonora sin expectoración, que ocurre en forma de accesos y que en su paroxismo puede culminar induciendo vómito. Es común que el dueño del perro refiera que "parece que tiene un hueso atorado".

La *tos laríngea* se presenta a cualquier hora del día, pero es más frecuente durante las mañanas, después de la ingesta de líquidos, durante el ejercicio o al intentar ladrar. En los casos de enfermedad laríngea puede además apreciarse cambios en el tono del ladrido, estridor inspiratorio, disnea inspiratoria, taquipnea y cianosis.

La famosa *"tos de perro"* se relaciona con lesión traqueal, es de inicio súbito fuerte y muy sonora, en accesos, seca o con poco esputo que el perro por lo general deglute y que puede o no culminar con intentos por vomitar. Este tipo de tos se manifiesta cuando el animal se excita, cuando ejerce tracción contra su collar o a la presión manual de la tráquea durante el examen físico. Las enfermedades relacionadas con tos de origen traqueal pueden ser traqueítis infecciosas, química o física, fístula traqueoesofágica, traqueítis crónica proliferativa, estenosis traqueal segmentaria, tumores cervicales comprensivos e hipoplasia, neoplasia y colapso traqueales. Hay características que pueden auxiliar a diferenciar algunas entidades patológicas traqueales específicas, como la tos inducida invariablemente por la ingestión de líquidos, que se relaciona con fístula traqueoesofágica. Cuando la tos se asocia a veces con el consumo de agua, se asemeja al sonido de los gansos ("honk"), se exacerba cuando el perro se excita, se presenta a cualquier hora del día pero es más notoria durante la noche, y persiste aun cuando el animal cambia de posición; si se observa en perros de raza miniatura de cinco años de edad o más, generalmente se trata de colapso traqueal.

La tos puede presentarse también por estimulación de la mucosa bronquial en casos de bronquitis, bronquiolitis, cuerpo extraño bronquial, bronquiectasia, traqueobronquitis infecciosa o alérgica, discinesia ciliar primaria y fístula broncoesofágica. La principal característica de la tos será la cantidad de esputo, debido a la mayor capacidad absoluta de producirlo.

La *tos bronquial* tiene como origen aumento de la sensibilidad de la mucosa de los bronquios por la inflamación e hipersecreción de moco, que actúa como un material extraño. Este tipo de tos suele observarse en decúbito a los minutos de que el perro está acostado, con un repentino acceso de tos que en su paroxismo culmina con la expectoración de esputo.

Cuando la bronquitis tiene evolución crónica (más de dos meses), se produce inflamación peribronquial crónica, proliferación de las células caliciformes epiteliales, metaplasia del epitelio respiratorio e incremento de la actividad de las glándulas tuboalveolares de la submucosa, lo que ocasiona hipersecreción de moco, depuración mucociliar deficiente y obstrucción funcional del flujo respiratorio intrapulmonar, con el potencial de complicar el cuadro al ocasionar enfisema, bronquiectasia y cor pulmonale.

Una parte vital del examen clínico del aparato respiratorio es la evaluación de la viabilidad de las vías respiratorias superiores para el procedimiento anestésico. Esto incluye la inspección visual directa de la orofaringe y vías respiratorias altas, cavidad oral, faringe y laringe.

La enfermedad cardiaca también puede inducir tos mediante dos mecanismos: *a)* Presentación de edema pulmonar cardiógeno relacionado con estasis venosa crónica, producida por enfermedades que cursan con insuficiencia cardiaca congestiva izquierda, como insuficiencia valvular mitral, insuficiencia valvular aórtica y estenosis aórtica cardiomiopática. La característica semiológica de este tipo de tos es su presentación nocturna, que se observa en decúbito, y que desaparece cuando se cambia de esta posición. Conforme la insuficiencia cardiaca congestiva izquierda avanza, se presenta el cuadro tusígeno sonoro, fuerte, no productivo, incluso durante el día. En los casos de edema pulmonar grave, es posible auscultar estertores alveolares (crepitaciones finas inspiratorias) y la tos culmina con expectoración espumosa al inicio, o sanguinolenta hacia el final. *b)* Compresión del bronquio principal izquierdo, producida en su parte superior por la arteria aorta y en su porción inferior por la dilatación de la aurícula izquierda en perros, en los

que estas estructuras quedan una sobre otra como problema de nacimiento. Esta tos se caracteriza por ser de origen extrarrespiratorio, y se agudiza con la excitación, el ejercicio y la compresión esternal que ocurre cuando se pretende cargar al perro por el tórax.

Las masas mediastínicas, como los linfomas del timo, en raras ocasiones inducen tos, pero cuando ésta se presenta, toma las características de *tos traqueal*. En casos especiales y sobre todo en razas pequeñas se ha observado tos en accesos, que puede denominarse de tipo "psicógeno", que desaparece cuando el animal es atendido por su dueño.

Auscultación

Es claro que se requiere una auscultación cuidadosa del área pulmonar cuando se desea definir el origen de la tos o incluso de manera rutinaria, dado que es poco común que el paciente muestre signos evidentes de hipoventilación. Deben observarse las conjuntivas y la esclerótica ya que si están congestionadas, suelen indicar que se trata de un paciente con bronquitis y moco abundante en los bronquios, con posible hipoventilación en casos de enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Para compensar la hipoventilación, algunos animales realizan la inspiración en dos tiempos; con atención se puede identificar una respiración tipo Cheyne-Stokes. En estos pacientes se presenta casi siempre una policitemia compensatoria.

Es importante hacer énfasis en que, en condiciones normales, se debe oír con claridad el sonido inspiratorio (soplo tubario) y casi nada del espiratorio. Cualquier alteración (frotes, roces, aspereza, estertores, etc.) o la ausencia de sonido indican un cuadro neumónico o bronquítico.

La taquipnea puede ser el resultado de un proceso extratorácico como dolor, anemia, fiebre, sepsis, alteraciones neurológicas, ascitis o masas abdominales compresivas. Cuando se sospecha un problema toracopulmonar, el apoyo diagnóstico con rayos X es esencial, pero antes debe realizarse un examen clínico completo que incluye los siguientes puntos:

1. Ritmo y frecuencia respiratorias
2. Esfuerzo respiratorio (inspiración-espiración)
3. Sonidos audibles sin estetoscopio
4. Examen de narinas y orofaringe
5. Simetría de tórax
6. Palpación
7. Tráquea, laringe y cuello para detectar simetría, tumoraciones, edema, etcétera
8. Compresión moderada de la tráquea; hay que verificar si se presenta tos o asfixia
9. Movimiento torácico, que debe ser simétrico con amplexión y amplexación; esto es, colocando las manos en los costados y en el esternón y la columna, respectivamente
10. Movimiento cardiaco, que debe sentirse únicamente a la palpación del choque de punta
11. Posible pulso yugular (derrame pulmonar o enfermedad ventricular derecha)
12. Pulsos arteriales. Se cortejan tanto el carotídeo como el femoral. El primero es raro, pero encontrarlo puede indicar una enfermedad como insuficiencia valvular tricuspídea y filariasis. Con experiencia el clínico puede distinguir sus características:
    a) Débil: con poco diferencial de pulsaciones, indicativo de estenosis de la válvula aórtica, obstrucción aórtica, hipovolemia, choque, derrame pericárdico (taponamiento cardiaco), insuficiencia miocárdica
    b) Fuerte: hipercinético con alto diferencial de presión, indicativo de hipertensión, hipertiroidismo, fiebre, anemia, bloqueo cardiaco, insuficiencia aórtica, conducto arterioso persistente, fístulas arteriovenosas

Es importante recordar lo siguiente:

- Venas del cuello y tórax distendidas sin pulso indican obstrucción venosa a varios niveles, síndrome de la vena cava superior y obstrucción auricular derecha
- Venas distendidas con pulsación indican insuficiencia cardiaca derecha, derrame pericárdico, derrame pleural abundante, hipertiroidismo, obstrucción de vías respiratorias bajas (bronquiolos) y alteraciones tricuspídeas

Percusión

Requiere práctica y buena técnica. Es útil para delimitar el área ventilada por su tono resonante. La hiperresonancia significa neumotórax o enfisema; un sonido mate indica un área neumónica o con derrame y delimita el corazón. Un área resonante limitada por un sonido mate indica un síndrome cavitario, común en neoplasias y algunas infecciones crónicas.

Radiografía torácica

Si existe evidencia clara de un proceso patológico a nivel toráxico, la radiografía es el recurso consecuente. Una mala placa es peor que no tener imagen radiológica disponible. Se recomienda dos vistas: dorsoventral y lateral. Se debe iniciar calificando la técnica radiográfica y se hace un análisis de las estructuras óseas y límites torácicos, luego se evalúan los hilios y los vasos y finalmente el parénquima pulmonar. Además de identificar alteraciones pulmonares, es importante tratar de hallar alguno de los siguientes puntos cardinales de enfermedad cardiaca:

1. Alteración del tamaño cardiaco, localizado o generalizado

2. Alteración de los grandes vasos
3. Anormalidad de venas y arterias pulmonares
4. Edema intersticial o alveolar
5. Líquido pleural
6. Agrandamiento de la vena cava, caudal o craneal
7. Ascitis y hepatosplenomegalia

La presencia de edema, ascitis, hepatosplenomegalia y un ritmo de galope en el corazón o arritmia indican insuficiencia cardiaca congestiva, que se debe corroborar con un electrocardiograma. En la figura 38-1 se presenta un diagrama de flujo que pretende englobar los criterios básicos de diagnósticos a partir de análisis

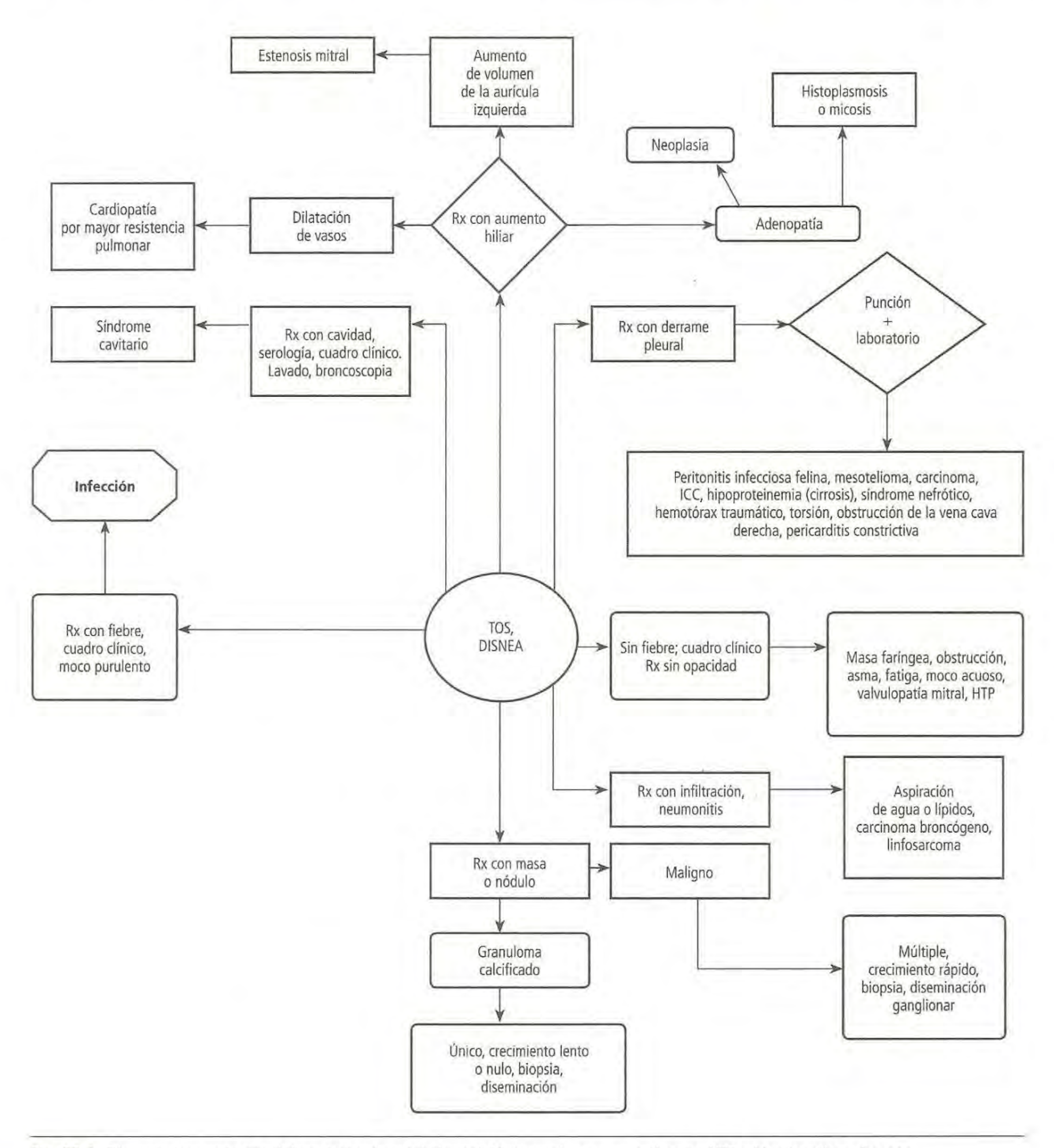


Fig. 38-1. Diagrama para orientar el diagnóstico de entidades patológicas pulmonares en el perro. HTP = hipertensión pulmonar.

clínico, radiológico y de laboratorio para las enfermedades torácicas.

Gasometría

Cuando sea posible, conviene medir los gases arteriales, en particular cuando se sospeche insuficiencia ventilatoria. La gasometría indica si la transferencia de gases es adecuada a nivel pulmonar. La presión parcial de oxígeno normal es de 85 a 100 mmHg en el perro y de 78 a 100 mmHg en el gato, mientras que la presión parcial de dióxido de carbono es de 29 a 42 mmHg en ambos. Aunque exista una ventilación aparentemente adecuada y el paciente presente "normalidad" al reposo, una presión parcial de oxígeno inferior a lo referido es más confiable que el criterio clínico e indica un riesgo más para la anestesia. En estos casos, se debe complementar el procedimiento con puntas de oxígeno o incluso con presión positiva al final de la inspiración.

Pruebas de función pulmonar

En veterinaria es difícil aplicarlas porque requieren la cooperación voluntaria del paciente, pero se puede calcular el volumen corriente utilizando una máscara facial y un respirómetro portátil. El volumen corriente normal es de 10 a 20 ml/kg y el volumen respiratorio por minuto es de 150 a 250 ml/kg/min. La ventilación alveolar se puede calcular considerando el espacio muerto, de 25 a 33% de cada inspiración corriente. Así, ventilación alveolar = (volumen corriente – espacio muerto) × frecuencia respiratoria.

Por lo general se requiere una ventilación alveolar de 100 a 130 ml/kg/min para mantener eucapnia, pero en alteraciones de la relación ventilación-perfusión se tendrá que ajustar este dato. Por ello, se aconseja el seguimiento de los valores de oxígeno tisular mediante una pastilla fotosensible a la oxihemoglobina colocada en la lengua, que a su vez transmite la señal a una computadora y a un monitor.

Cuando un paciente tiene insuficiencia respiratoria, resulta necesario llegar a un diagnóstico definitivo y determinar si el problema es extrapulmonar o pulmonar. En el cuadro 38-1 se presentan las causas extrapulmonares y pulmonares de dificultad ventilatoria-respiratoria.

Es importante recordar que los medicamentos que se utilizan en la terapéutica de las atenciones respiratorias y en el procedimiento anestésico pueden tener un efecto importante a nivel respiratorio y cardiovascular. Por ejemplo, se observa depresión respiratoria al utilizar dosis altas de atropina, acetilpromazina y otros fenotiazínicos, derivados narcóticos como fentanilo meperidina (petidina), butorfanol, etc., y obviamente barbitúricos. Por ello, estos últimos deben evitarse si se detecta una alteración cardiopulmonar intensa. Asimismo, los fenotiazínicos están contraindicados en casos de choque, pues por su efecto antagonista alfa pueden inducir hipotensión intensa y choque. Los anestésicos inhalados halogenados quizá generen arritmias, sobre todo si la premedicación se realizó con xilacina, detomidina o medetomidina. Deben evitarse en corazones arrítmicos. Es importante señalar que el óxido nitroso no debe usarse si se sospecha hipoxia, y se contraindica en casos de neumotórax.

Cuadro 38-1. Causas extrapulmonares y pulmonares de la dificultad ventilatoria-respiratoria

Causas extrapulmonares	
Causas obstructivas	**Causas restrictivas**
Laringe	*Intrapleurales*
Hipoplasia, estenosis, edema, espasmos, cuerpos extraños, neoplasias, masas extralaríngeas (absceso retrofaríngeo), quiste subepiglótico, colapso aritenoideo y parálisis de la laringe	Hernia diafragmática, hidrotórax, hemotórax, piotórax, quilotórax, neumotórax
Tráquea	*Pared torácica*
Estenosis, colapso, cuerpos extraños, edema, neoplasias, filarias	*Pectum excavatum*, pecho en quilla, neoplasia, vendajes corporales, obesidad, lordosis, xifosis
	Abdomen
	Neoplasias, hemoperitoneo, dilatación gástrica, ascitis

Causas pulmonares		
Causas obstructivas	**Causas restrictivas**	**Desequilibrio de ventilación-perfusión**
Hipersecreción	Neoplasias pulmonares	Contusión pulmonar
Bronquitis	Enfermedad de membrana hialina	Neumonía
Filaroides osleri	Neumonía	Neoplasias pulmonares
Asma alérgica	Edema pulmonar	Embolia pulmonar
Edema pulmonar	Enfermedad infiltrativa	*Dirofilaria immitis*
	Contusión pulmonar	

Cuadro 38-2. Predisposición a problemas cardiacos en perros, según la raza

Alteración	Raza predispuesta
Persistencia del conducto arterioso	Poodle, pomeriano, collie, ovejero, Shetland, cocker spaniel, setter irlandés, pastor alemán
Estenosis pulmonar	Bulldog, terrier, schnauzer, Chihuahua, beagle
Estenosis aórtica	Newfoundland, labrador, pastor alemán, boxer
Tetralogía de Fallot	Keeshond, bulldog
Persistencia de arco aórtico derecho	Pastor alemán, cetter
Insuficiencia mitral	Bulldog, Chihuahua, gran danés
Insuficiencia tricuspídea	Gran danés, weimaraner
Defecto del tabique interventricular	Bulldog
Defectos del tabique interauricular	Samoyedo
Cardiomiopatía dilatada congestiva	Razas gigantes
Marcapaso aberrante	Schnauzer, cocker spaniel, pug, dachshund
Afección auriculoventricular adquirida	Razas pequeñas

Función cardiaca

Los antecedentes incluyen datos heredofamiliares, problemas cuando el paciente fue cachorro o actuales, etc. En el cuadro 38-2 se presentan algunas predisposiciones a problemas cardiacos por raza. Las entidades patológicas congénitas más comunes en el perro son persistencia del conducto arterioso, estenosis pulmonar y estenosis aórtica.

Clínicamente, la persistencia del conducto arterioso brinda signos variables, según la magnitud del área de derivación. Por lo general, se identifica hiperperfusión pulmonar con hipertensión pulmonar persistente y congestión relacionada con descenso de la circulación sistémica. Hay hipertrofia medial y modificaciones en la onda "P" del electrocardiograma por aumento de las presiones de las aurículas; se desarrolla aumento de tamaño del ventrículo derecho inicialmente y luego hay hipertrofia izquierda debido a retención de líquidos generada por el sistema renina-angiotensina-aldosterona. A las hipertrofias pueden seguir insuficiencias valvulares. En este caso en particular, el uso de anticolinérgicos disminuye el gasto al reducir el tiempo de llenado ventricular por el aumento de la frecuencia cardiaca; esto aumenta el trabajo del miocardio y la demanda de oxígeno. Si no hay una alteración de ritmo o filariasis relacionadas, el efecto puede originar hipotensión intensa y choque.

En la estenosis pulmonar se requiere cirugía cuando la presión ventricular derecha llega a 70 mmHg. Con el tiempo se desarrolla hipertrofia, que en casos graves podrá llegar a insuficiencia cardiaca. Obviamente, el clínico entrenado podrá escuchar un sonido fuerte en el cierre de la válvula tricuspídea y un desdoblamiento del segundo ruido. Durante la anestesia debe permitirse una pequeña bradicardia para lograr un llenado ventricular completo, pero manteniendo una presión venosa estable con la aplicación de líquidos. Se debe utilizar un anestésico que deprima poco la función cardiaca (cuadro 38-3). En el caso de estenosis aórtica, ocurre hipertrofia ventricular concéntrica que requiere mayor trabajo y consumo de oxígeno. Si se presenta una demanda especial de oxígeno durante la cirugía, entonces hay arritmias ventriculares e incluso insuficiencia cardiaca.

Se aconseja no utilizar atropina para dejar una ligera bradicardia y muy moderada hipotensión, ya que el ventrículo izquierdo no funciona adecuadamente en las hipertensiones, sobre todo cuando el diferencial de presión intraventricular y posaórtica es de 80 mmHg. Es claro en este caso que no debe utilizarse ketamina como anestésico, ni soluciones que incrementan la presión. En caso de necesidad, la presión sistémica se aumenta con mayor eficacia actuando sobre la vasculatura periférica y no sobre el corazón, que casi siempre funciona en los límites del consumo de oxígeno; si se le estimula, puede dar lugar a insuficiencia aguda.

Examen clínico

En el perro cardiópata hay uno o varios de los siguientes signos: crecimiento corporal reducido, color de mucosas característico, retorno capilar lento, edema de miembros o tórax, tos traqueocardiaca, pulso yugular, ascitis, intolerancia al ejercicio y disnea. Es importante recordar que el perro presenta arritmia sinusal normalmente. En animales jóvenes, los soplos fuertes pueden significar enfermedad cardiaca congénita, más la ausencia de ellos tal vez manifieste derivaciones entre hemicardio derecho e izquierdo; en un paciente con este trastorno habrá cianosis, debilidad e insuficiencia cardiaca congestiva, pero debe distinguirse de desdoblamiento y ritmos irregulares (fig. 38-2).

Cuadro 38-3. Efectos de los anestésicos sobre la función cardiaca

Precarga (estimulan)	*Deprimen*	*No alteran*
Barbitúricos Anestesia inhalada	Butirofenonas Fenotiazínicos Narcóticos Benzodiazepinas	Derivados de la belladona Agentes disociativos Óxido nitroso Relajantes musculares
Contractilidad (estimulan)		
Agentes disociativos Morfina (en dosis bajas)	Butirofenonas Fenotiazínicos Narcóticos Barbitúricos Anestesia inhalada Óxido nitroso	Derivados de la belladona Benzodiazepinas Xilacina Fenotiazínico Relajantes musculares
Poscarga (estimulan)		
Agentes disociativos Óxido nitroso	Butirofenonas Fenotiazínicos Narcóticos Benzodiazepinas Xilacina Barbitúricos Anestesia inhalada	Derivados de la belladona Relajantes musculares
Frecuencia (estimulan)		
Derivados de la belladona Butirofenonas Fenotiazínicos Barbitúricos Agentes disociativos Óxido nitroso Anestesia inhalada	Narcóticos Xilacina	Benzodiazepinas Relajantes musculares

Los dos estudios de gabinete más importantes para la definición de una enfermedad cardiaca en el paciente prequirúrgico son la radiografía de tórax y el electrocardiograma. Ya se han señalado algunos aspectos básicos de la interpretación de las radiografías. En la figura 38-3 se esquematizan algunas de las alteraciones más comunes que debe considerar el médico al examinar placas en exposición lateral y ventrodorsal.

Electrocardiografía

Los datos que ofrece el electrocardiograma pueden alertar al médico sobre posibles entidades patológicas que pondrían en peligro el procedimiento anestésico quirúrgico. Por ejemplo, un bloqueo cardiaco de primero o segundo grado puede volverse completo si se usa un tranquilizante como los agonistas alfa (detomidina, xilacina). Si se procede con anestesia inhalada usando agentes halogenados, pueden presentarse paro cardiaco, fibrilación ventricular e incluso la muerte. En caso de crecimiento biventricular, es factible encontrar una gran respuesta bradicárdica al aplicar cualquier tranquilizante, anestésico o ambos. La consecuencia final puede ser choque cardiovascular.

Si bien el electrocardiograma no es el método más confiable de diagnóstico, puede llegar a ser útil en gran variedad de casos y situaciones como arritmias a la auscultación, disnea, choque, desmayo o convulsiones, soplos, seguimiento durante la cirugía, cardiomegalias en radiografías, cianosis, animales geriátricos (preoperatorio), seguimiento de la terapéutica con fármacos cardiacos, trastornos electrolíticos, pericardiocentesis, enfermedades sistémicas que afectan al corazón, electrocardiogramas seriados para seguimiento de enfermedades.

En clínica, el electrocardiograma debe ser evaluado en conjunto con historia clínica, examen físico y análisis de laboratorio. En el cuadro 38-4 se presentan los valores electrocardiográficos normales en perros.

Con respecto a la interpretación de algunos datos y anormalidades del electrocardiograma, se han realizado importantes revisiones sobre el tema. A continuación, se presentan algunos datos relevantes sobre la anestesia (fig. 38-4).

Eje eléctrico

En el perro, el eje eléctrico es de 40 a 100°. Aunque se encuentre un eje eléctrico normal, no se puede descartar

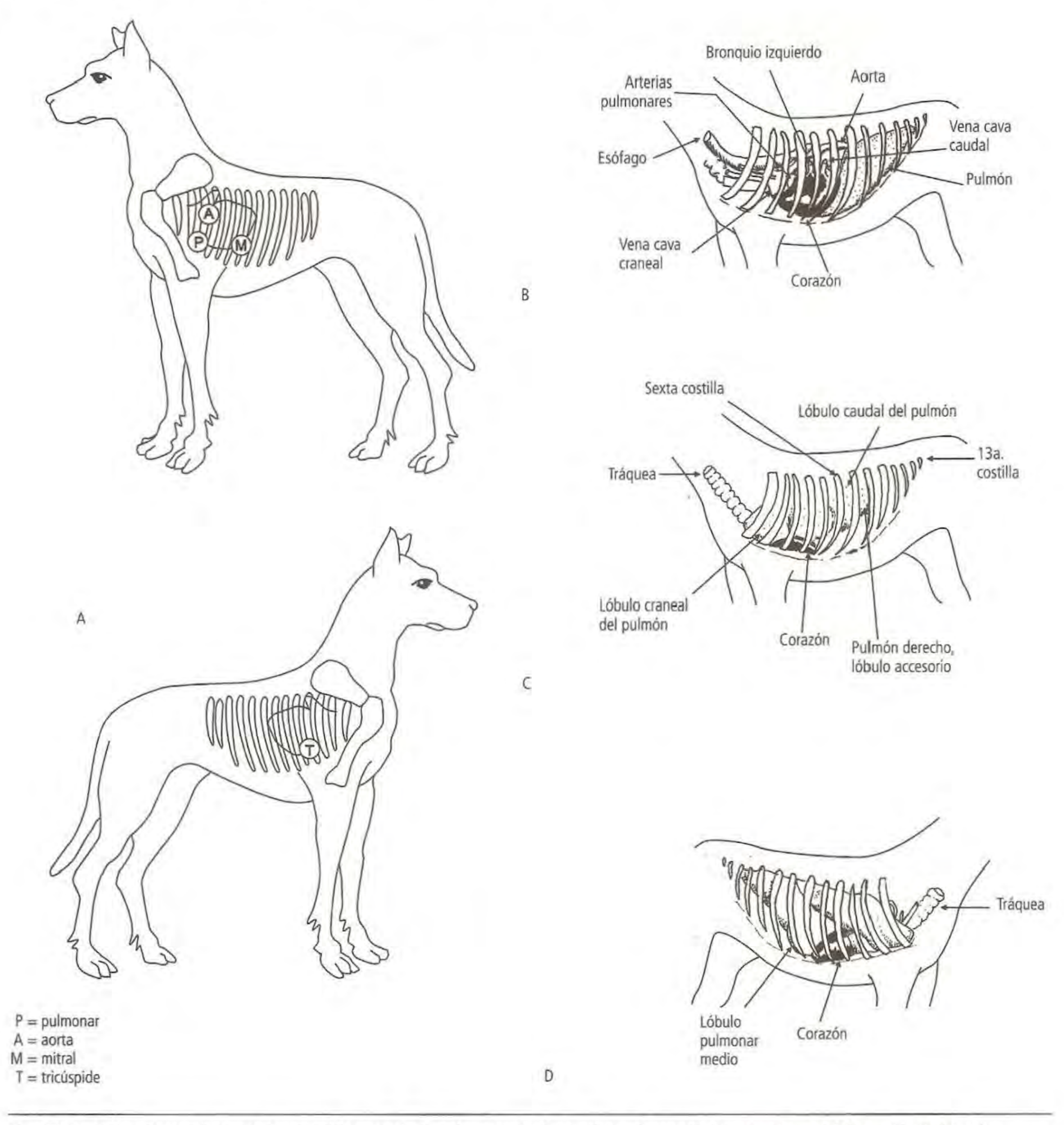


Fig. 38-2. Evaluación cardiaca y pulmonar del perro. *A*, área de auscultación cardiaca. *B*, principales estructuras del tórax. *C* y *D*, área de auscultación pulmonar.

un agrandamiento ventricular izquierdo o un bloqueo de rama izquierda (fig. 38-4*A*). Algunas de las alteraciones que pueden presentarse son:

- *Desviación a la derecha:* si se encuentra una desviación del eje hacia la derecha (de 100 a –90°) puede sospecharse agrandamiento ventricular derecho o bloqueo de rama derecha (fig. 38-4*B*). En el primer caso, quizá sea por aumento de resistencia pulmonar y tal vez coincida con una P pulmonar (acuminada). Las causas van desde enfermedad pulmonar infecciosa hasta filariasis.
- *Desviación a la izquierda:* si se encuentra una desviación a la izquierda (de 40 a –90°), se sospecha un bloqueo

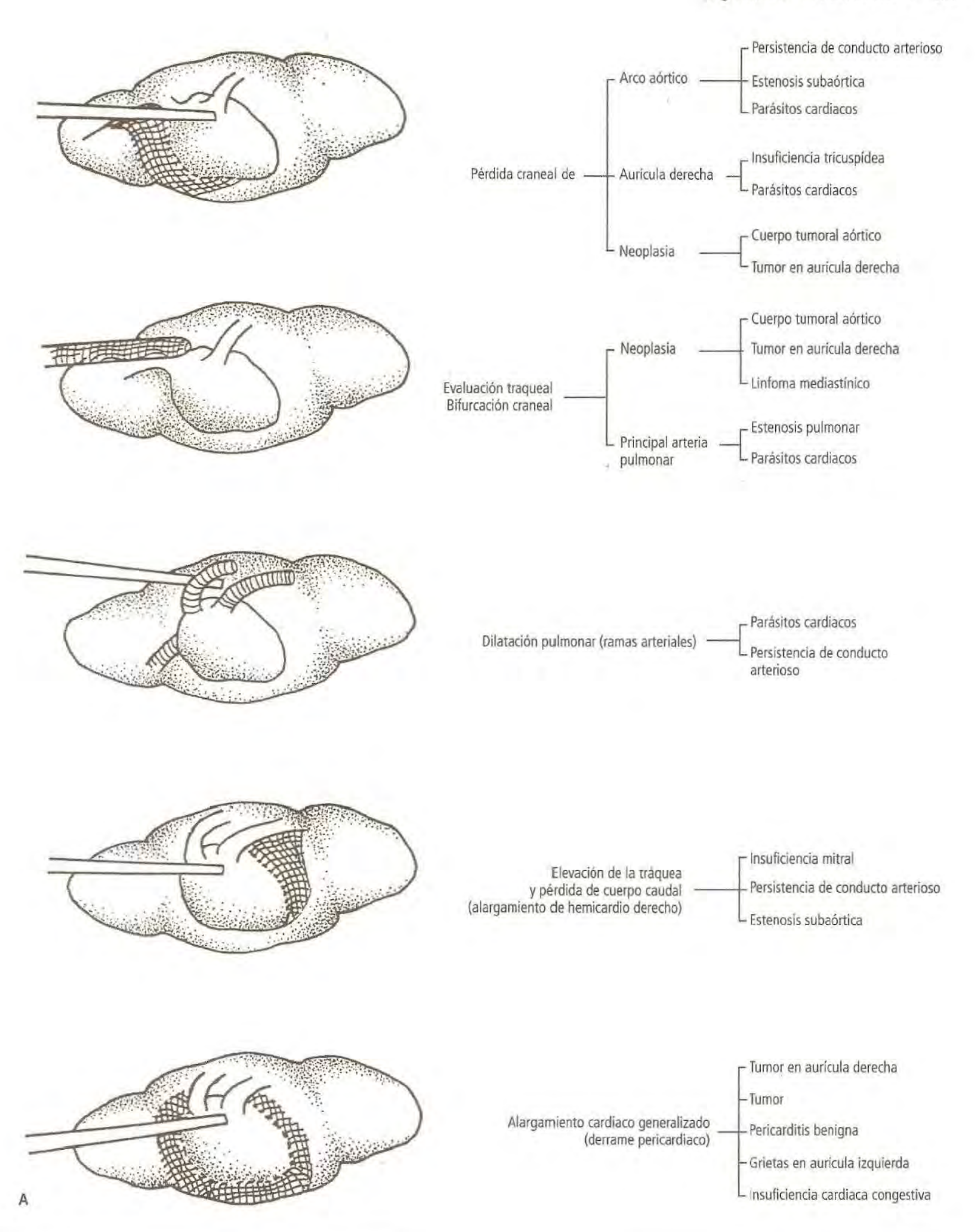


Fig. 38-3. Guía para la interpretación radiológica de entidades patológicas del tórax. *A*, vista lateral. *B*, vista frontal.

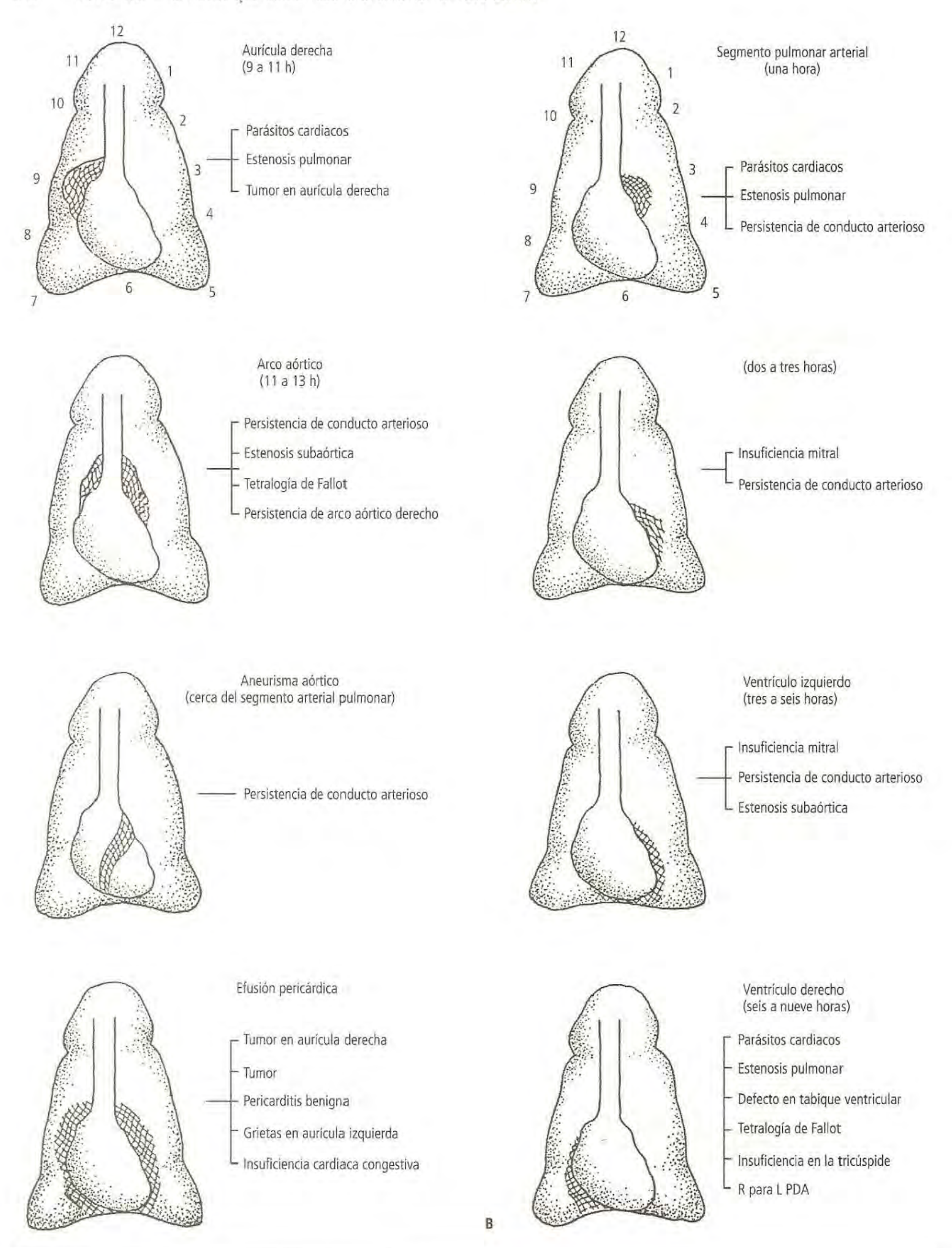


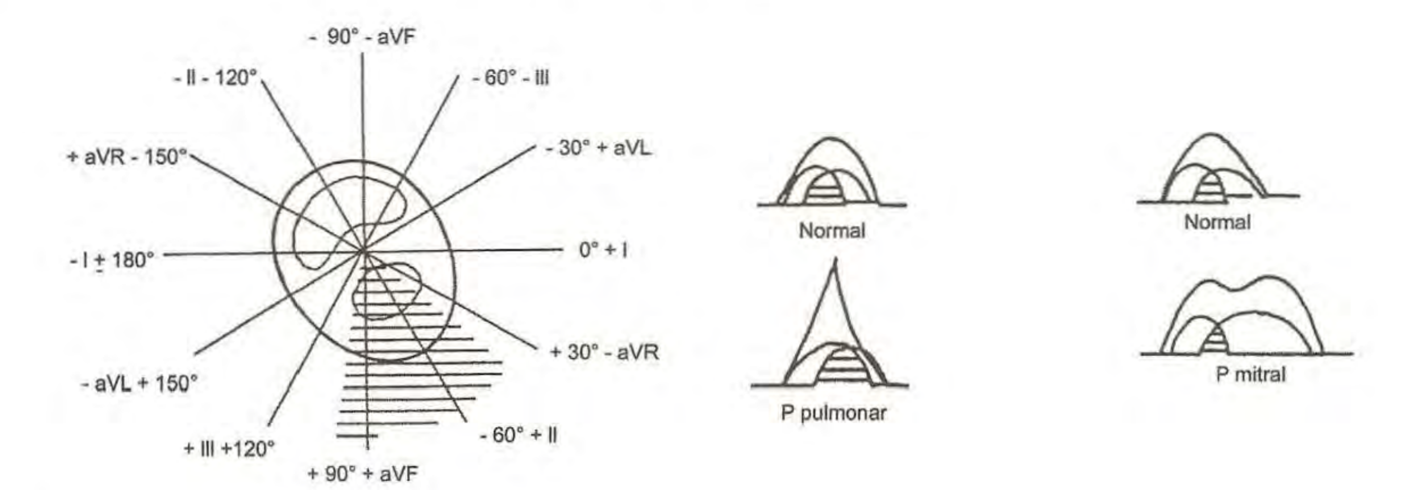
Fig. 38-3. *(Continuación).*

Cuadro 38-4. Valores electrocardiográficos normales en perros

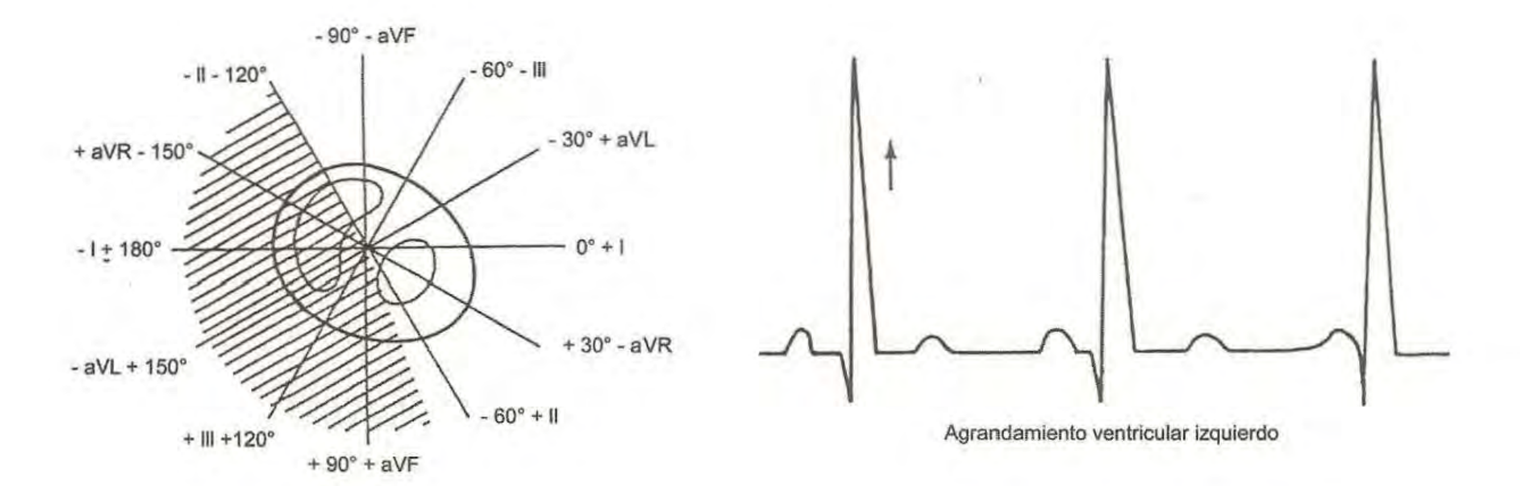
Parámetro	Rangos
Frecuencia cardiaca	70 a 160/min en adultos 60 a 140/min en razas grandes Hasta 180/min en razas miniatura Hasta 220/min en cachorros
Ritmo	Normal, arritmia sinusal, marcapasos cambiante
Onda P	Menos de 0.04 s (razas pequeñas) Menos de 0.05 s (razas grandes), con intensidad menor de 0.04 mV. Positiva en DII y aVF; positiva o isoeléctrica en DI
Segmento PR	0.06 a 0.13 s
Complejo QRS	Menos de 0.05 s (razas pequeñas) Menos de 0.06 s (razas grandes) R menos de 2.5 mV (razas pequeñas) y menos de 3 mV (razas grandes) Positivo en DII, DIII y aVF, y negativo en V_{10}
Segmento QT	0.15 a 0.25 s
Segmento ST y onda T	Sin depresiones o curvas. Depresión no mayor de 0.2 mV o elevación no mayor de 0.15 mV; onda T negativa en V_{10} con amplitud no mayor a 25% de R

de rama izquierda anterior o hipertrofia ventricular izquierda (fig. 38-4*C*). En perros, una causa sería estenosis o insuficiencia aórtica (hipertrofia concéntrica o excéntrica, respectivamente); o bien enfermedad renal, por retención de líquidos y sodio a través del sistema renina-angiotensina-aldosterona y aumento de la resistencia periférica.

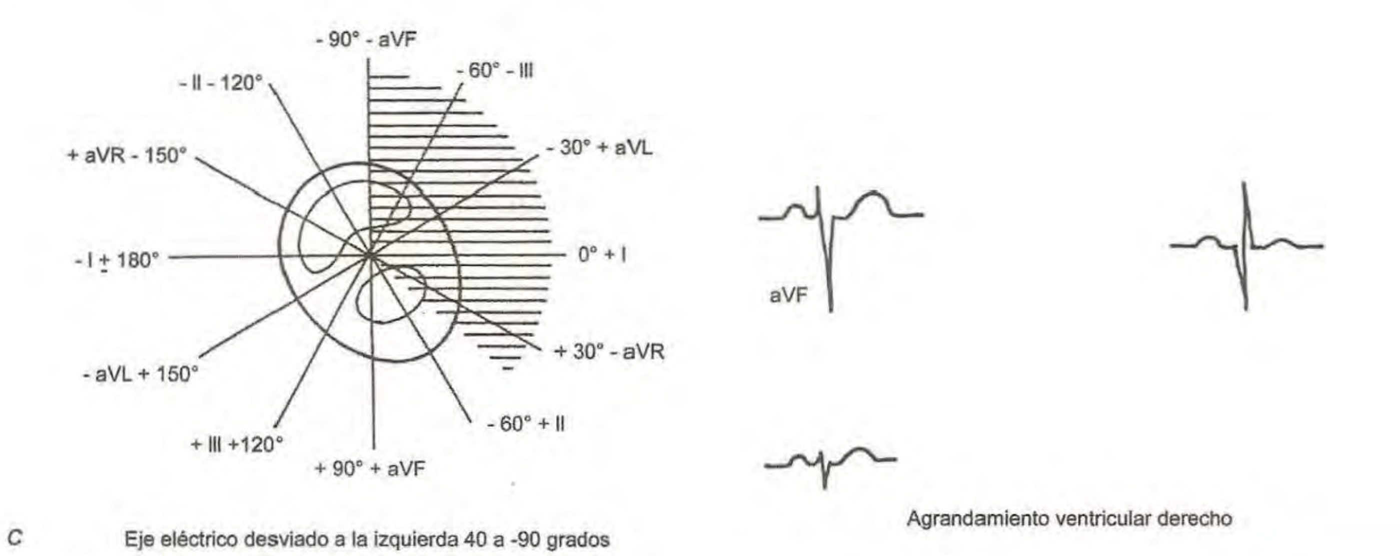
- *Agrandamiento auricular izquierdo.* Cuando la onda P está aumentada en duración significa que hay un agrandamiento auricular izquierdo y se llama P mitral. En estos casos, coexiste a menudo una estenosis o insuficiencia mitral y, por ende, un ejercicio enérgico puede originar con facilidad edema pulmonar agudo.
- *Agrandamiento auricular derecho.* Cuando la P está aumentada en amplitud, hay un agrandamiento auricular derecho y se llama P pulmonar (fig. 38-5). Como se mencionó, esto indica aumento de resistencia al flujo pulmonar, por estenosis tricuspídea o de válvula pulmonar, o bien por un proceso neumónico obstructivo pulmonar.
- *Agrandamiento ventricular izquierdo.* Éste indica dilatación ventricular o hipertrofia. El eje eléctrico puede permanecer normal o estar desviado a la izquierda, y la onda R se encuentra aumentada en amplitud en las derivaciones II, III y aVF. Las causas ya se señalaron antes al considerar la desviación del eje a la izquierda e incluyen estenosis aórtica, insuficiencia mitral, insuficiencia aórtica, defecto del tabique interventricular, persistencia del conducto arterioso, insuficiencia renal. En estos pacientes se deben evitar exigencias a la capacidad homeostática del corazón, incluyendo el uso de xilacina, detomidina, medetomidina, así como hipotensiones intensas o hemorragias. Existe controversia entre autores acerca del criterio electrocardiográfico que se debe tomar para distinguir entre hipertrofia ventricular y dilatación. Algunos autores aseguran que una desviación del eje no es criterio suficiente para diagnosticar hipertrofia ventricular izquierda, y afirman que debe acompañarse de aumentos de amplitud en las ondas y complejos; otros lo diagnostican basándose en la desviación del eje y consideran que dependen también de si se trata de hipertrofia simétrica o asimétrica. En caso de hipertrofia simétrica no habrá cambio del eje eléctrico, mientras que en la asimetría sí lo hay. La mejor manera de diferenciar entre hipertrofia y dilatación es a través de un ecocardiograma.
- *Agrandamiento ventricular derecho.* El electrocardiograma no es sensible a los agrandamientos ventriculares derechos debido al dominio del ventrículo izquierdo sobre el complejo QRS; pero si el agrandamiento es bastante marcado, pueden verse ondas Q más profundas en las derivaciones DII, DIII y aVF, lo que causa una desviación del eje eléctrico hacia la derecha. También pueden originarse ondas S aumentadas en amplitud en la derivación DII (fig. 38-4). A esta anormalidad se le relaciona con estenosis pulmonar, tetralogía de Fallot, displasia tricuspídea, dirofilariasis, insuficiencia tricuspídea y cor pulmonale secundario a embolia pulmonar. Habrá pulso venoso, congestión de conjuntivas y aun hepática, y una relación de ventilación-perfusión inadecuada.
- *Agrandamiento biventricular.* Es difícil de diagnosticar únicamente con el electrocardiograma, ya que el crecimiento ventricular izquierdo por lo general enmascara el derecho, pero lo más característico es el aumento



A Eje eléctrico normal 40 a 100 grados



B Eje eléctrico desviado a la derecha 100 a -90 grados



C Eje eléctrico desviado a la izquierda 40 a -90 grados

Fig. 38-4. Registros electrocardiográficos de varias alteraciones. *A*, eje eléctrico normal (40 a 100°). *B*, eje eléctrico desviado a la derecha (100 a –90°). *C*, eje eléctrico desviado a la izquierda (40 a –90°).

de la amplitud de la onda R en la derivación DII (indicativo de agrandamiento ventricular izquierdo) más la desviación del eje hacia la derecha (fig. 38-5). Es posible obtener un electrocardiograma normal en un agrandamiento biventricular, debido a que los potenciales de las dos cavidades se anulan uno a otro. No obstante, una onda Q profunda y una R mayor a tres cuadros (usualmente 3 mV) son rasgos relativamente constantes. Un corazón con esta enfermedad es más fácil que presente arritmias y bloqueos, en particular con fenotiazínicos y barbitúricos y sin premedicación con atropina.

- *Repolarización.* La elevación o depresión del segmento ST es una anormalidad relacionada con hipercalcemia o hipocalcemia, toxicosis por digitálicos, infarto de miocardio, hipoxia cardiaca o pericarditis. No obstante, el desnivel debe ser claro (más de dos cuadros) y debe estar asociado a otros datos clínicos. Pueden presentarse desniveles sin significado diagnóstico, usualmente de menor tamaño.
- *Bloqueos de rama.* El sistema de conducción ventricular está compuesto por tres vías principales: la rama derecha, la izquierda y la anterior izquierda. Puede ocurrir un retraso en la conducción en una, dos o las

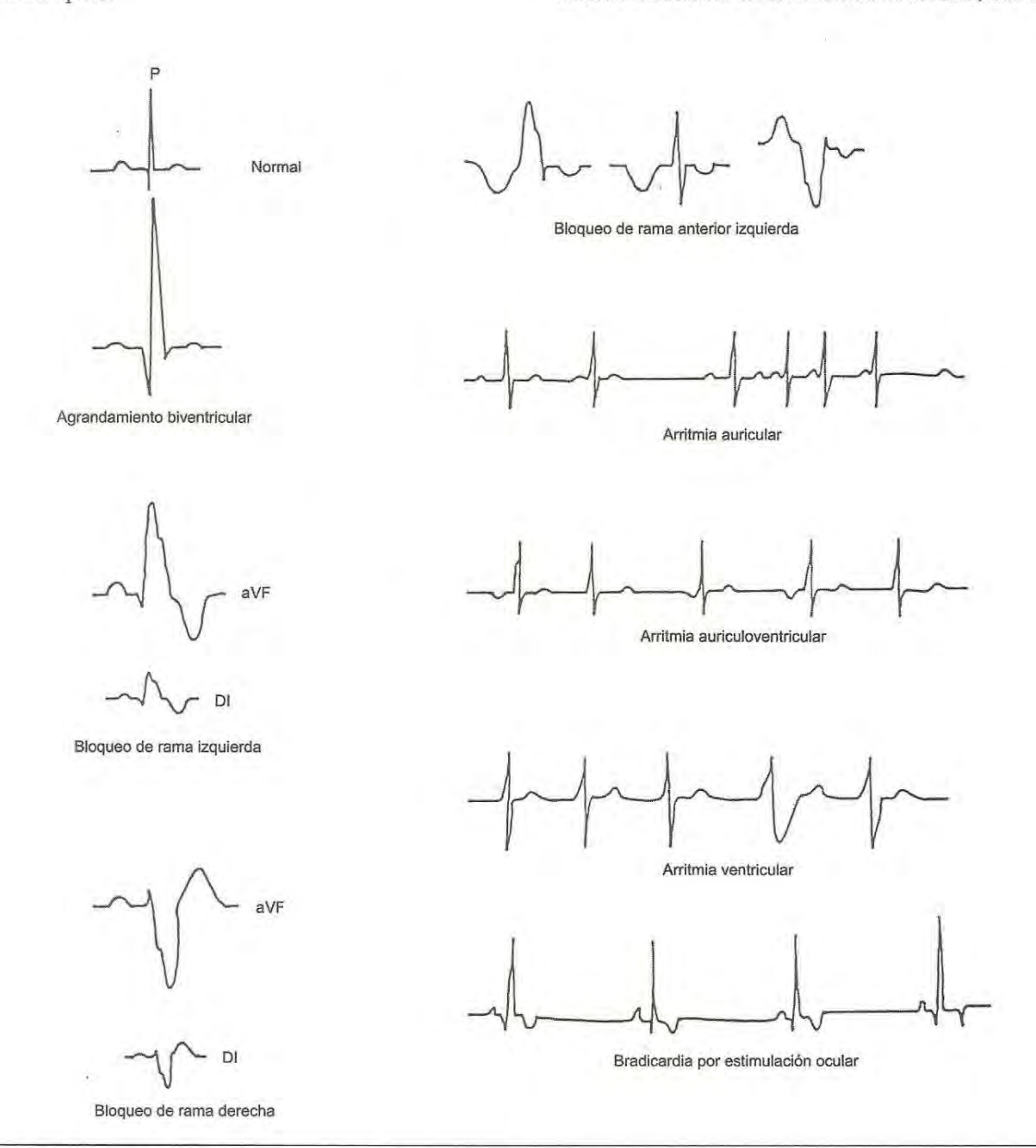


Fig. 38-5. Registros electrocardiográficos de varias alteraciones del ritmo cardiaco.

tres ramas, lo que necesariamente inducirá artefactos en el complejo QRS y aumento del tiempo en que ocurre (deflexión intrinsecoide).

- *Bloqueos de rama izquierda.* El eje eléctrico está en sus límites normales, la onda R está aumentada en duración en las derivaciones DI, DII, DIII y aVF, y la morfología de los complejos es aberrante (fig. 38-5). Algunas enfermedades relacionadas inducen cardiomiopatía, estenosis aórtica, isquemia, infarto de miocardio y arteriosclerosis.
- *Bloqueo de rama derecha.* Hay ondas S aumentadas en amplitud en la derivación DII, y los complejos son aberrantes (fig. 38-5). El agrandamiento ventricular derecho puede descartarse con una radiografía de tórax. El eje está desviado a la derecha.
- Esta condición se presenta en ocasiones en perros sanos, pero también en enfermedad cardiaca congénita, fibrosis valvular crónica, neoplasia cardiaca, traumatismo, después de una punción cardiaca o de un paro cardiaco, y en la enfermedad de Chagas. A veces se presentan arritmias graves y bradicardia con la anestesia.
- *Bloqueo de rama anterior izquierda.* Hay una desviación del eje eléctrico hacia la izquierda, la onda R se encuentra aumentada en amplitud en la derivación DI, y la onda S está en sus límites normales (fig. 38-5). Además, la cardiopatía puede relacionarse con otras causas de hipertrofia ventricular izquierda, como estenosis aórtica o hiperpotasemia, y quizá ocurra después de la corrección quirúrgica de defectos de tabique.

- *Arritmias.* Para identificar una arritmia se debe saber el origen, auricular o sinoauricular, auriculoventricular o ventricular.
  - *Arritmia auricular o sinoauricular.* Existe una onda P, luego un intervalo PR, seguido de un complejo QRS y una onda T. Las formas pueden estar aumentadas en amplitud o ser aberrantes (fig. 38-5).
  - *Arritmia auriculoventricular.* Si existe onda P, es negativa en la derivación DII y puede estar antes, durante o después del complejo QRS, que es normal (fig. 38-5).
  - *Arritmia ventricular.* No existe onda P ni intervalo PR y el complejo QRS está aumentado en amplitud y tiene morfología aberrante (fig. 38-5).
  - *Arritmia supraventricular.* Éste es un término más general que implica origen auricular o auriculoventricular.
- *Problemas en el nodo sinoauricular.* Éstos incluyen taquicardia sinusal, bradicardia sinusal, arritmia sinusal y bloqueo sinoauricular.
  - *Taquicardia sinusal.* Existe taquicardia sinusal cuando la frecuencia cardiaca aumenta más de 160/min en perros de talla media, 160/min en razas muy pequeñas y más de 220/min en cachorros. La presión ocular produce un decremento de la frecuencia cardiaca (fig. 38-5). Puede relacionarse con dolor, miedo, nerviosismo, fiebre, choque, anemia, infección, insuficiencia cardiaca congestiva, hipoxia, hipertiroidismo y respuesta a medicamentos como atropina, adrenalina, ketamina y vasodilatadores.
  - *Bradicardia sinusal.* Ocurre cuando la frecuencia cardiaca es menor de 70/min. En razas grandes, puede presentarse de manera fisiológica (frecuencia cardiaca de 60 a 70/min). Estos trazos se relacionan con insuficiencia renal, intoxicación, insuficiencia cardiaca, aumento del tono vagal, hipotermia, hipotiroidismo y respuesta a fármacos como tranquilizantes, propranolol, digitálicos, quinidina, morfina y anestésicos.
  - *Arritmia sinusal.* El intervalo RR tiene variación mayor de 10%. Puede ser normal en el perro debido a la influencia de la frecuencia respiratoria. Aumenta con estimulación vagal, como masaje a los globos oculares, y disminuye con atropina.
  - *Bloqueo sinoauricular.* P, PR y QRS son normales, pero el intervalo RR no es constante. Por lo general, ritmos de escape auriculoventriculares o ventriculares siguen a un bloqueo sinoauricular (fig. 38-6).
- *Problemas en las aurículas:* éstos incluyen los siguientes:
  - *Contracción auricular prematura.* Es común en las enfermedades cardiacas y puede avanzar a taquicardia, fibrilación o aleteo auriculares. La configuración de la onda P prematura es anormal y puede ser positiva, negativa, bifásica o estar sobrepuesta en la onda T del latido anterior (fig. 38-6). Esto se ha observado en el agrandamiento auricular debido a enfermedad valvular adquirida, enfermedad cardiaca congénita, hemangiosarcoma de aurícula derecha, hipertiroidismo, toxicosis por digitálicos y anestesia general.
  - *Taquicardia auricular.* Puede ser paroxística (intermitente o continua). Tres o más contracciones auriculares prematuras pueden considerarse taquicardia auricular. La configuración del complejo QRS es normal, y el intervalo PR es constante. La taquicardia auricular generalmente acompaña a enfermedades cardiacas, puede mejorar con masaje de los globos oculares y tiene ondas P diferentes de las ondas P de origen sinusal, además de que pueden llegar a unirse a las ondas T del latido anterior (fig. 38-6).
  - *Fibrilación auricular.* La frecuencia cardiaca está muy aumentada y es por completo irregular. El origen del ritmo son múltiples focos ectópicos provenientes de las aurículas. Las ondas P son reemplazadas por pequeñas ondas (ondas F) y los complejos QRS varían ligeramente en amplitud (fig. 38-6). A menudo, un registro así ocurre en enfermedades

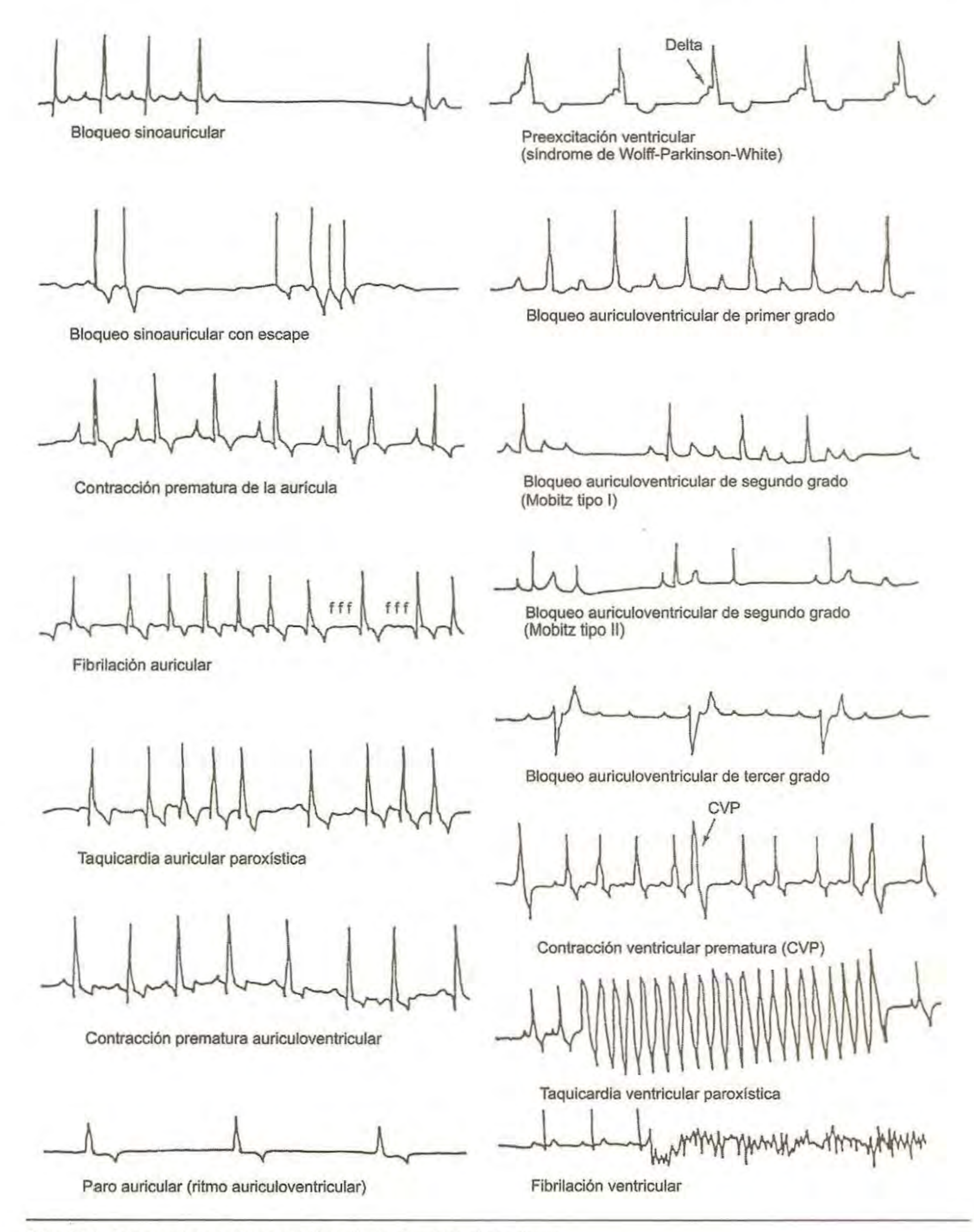


Fig. 38-6. Otros registros electrocardiográficos de varias alteraciones.

cardiacas orgánicas (aquellas que causan agrandamiento auricular), insuficiencia valvular crónica y defectos congénitos del corazón.

- *Aleteo (flúter) auricular.* El ritmo auricular es regular y está muy aumentado (300 a 500/min). Las ondas F reemplazan a las ondas P y se presentan en las mismas entidades patológicas que otras arritmias auriculares (las que causan agrandamiento auricular son las más comunes), defectos del tabique auricular, displasia tricuspídea, síndrome de Wolff-Parkinson-White, tratamiento con quinidina y corrección de la fibrilación auricular.
- *Paro auricular momentáneo.* Hay de tipo persistente y por hiperpotasemia temporal (fig. 38-6). También se han detectado paros auriculares de hasta 8 s inducidos por acetilpromazina.

- *Paro auricular persistente.* No hay ondas P en derivación alguna; la frecuencia cardiaca es menor de 60/min y el ritmo es irregular; no hay aumento de la frecuencia cardiaca ni durante el ejercicio o con la administración de atropina; la configuración QRS es relativamente normal. Esto sucede en caso de distrofia muscular, que puede ser adquirida por reemplazo de tejido fibroso con tejido muscular cardiaco en neoplasias. En la hiperpotasemia existen ondas T largas y agudas, aumentadas en amplitud. No hay ondas P porque el miocardio auricular está inactivado. La frecuencia cardiaca está disminuida (menos de 40/min; el potasio sérico es >8.5 meq/L). El complejo QRS y el intervalo QT están prolongados. El potasio sérico elevado se relaciona con enfermedad de Addison, insuficiencia renal, acidosis diabética, acidosis metabólica, choque y exceso de potasio yatrógeno.
- *Problemas de la unión auriculoventricular:* éstos incluyen:
  - *Preexcitación ventricular (síndrome de Wolff-Parkinson-White).* Los impulsos del nodo sinoauricular se adelantan al auriculoventricular y alcanzan los ventrículos prematuramente por una vía accesoria. El intervalo PR se acorta. El complejo QRS presenta una onda delta (encima a la onda R) (fig. 38-6).
  - *Bloqueo de primer grado.* El intervalo PR está prolongado. Hay un retardo en la conducción del impulso del nodo sinoauricular a través del nodo auriculoventricular y el haz de His (fig. 38-6). A esta alteración se le relaciona con cambios degenerativos en la conducción auriculoventricular debido a envejecimiento, hiperpotasemia, hipopotasemia, aumento del tono vagal, efecto de medicamentos como digitálicos, propranolol, quinidina y procainamida. El uso de algunos tranquilizantes provoca bloqueos completos.
  - *Bloqueo de segundo grado.* En general, hay insuficiencia de la conducción auriculoventricular, y una o dos ondas P no son seguidas por un complejo QRS. Hay dos tipos: Mobitz tipo I y Mobitz tipo II (tipo B) (fig. 38-6). Este bloqueo puede ser normal en perros jóvenes, cuando hay aumento del tono vagal, en la toxicosis por digitálicos o por quinidina, en el desequilibrio electrolítico, en la estenosis del haz de His hereditaria y en la fibrosis idiopática.
  - *Mobitz tipo I (fenómeno de Wenkebach)*: el intervalo PR se alarga progresivamente hasta que hay un bloqueo de una onda P; el ciclo se repite generando un ritmo irregularmente regular, la onda P es normal y el QRS es normal en duración (fig. 38-6).
  - *Mobitz tipo II*: existe una relación entre los complejos auriculares y los ventriculares de 2:1 (dos ondas P por un complejo QRS) o de 3:1, 4:1, etcétera. La onda P es normal y el intervalo PR es constante, y los complejos QRS están prolongados en duración (fig. 38-6).
  - *Bloqueo de tercer grado (bloqueo completo).* La conducción auriculoventricular está ausente y los ventrículos se hallan bajo el control de marcapaso, por debajo del bloqueo. No hay relación entre las ondas P y los complejos QRS (fig. 38-6). Esta enfermedad es peligrosa durante la anestesia y se relaciona con defectos congénitos como estenosis aórtica y defectos del tabique interventricular, toxicosis por digitálicos, amiloidosis, neoplasias, fibrosis idiopática, endocarditis bacteriana, infarto de miocardio, hiperpotasemia, isquemia cardiaca en perros anestesiados y en choque. El choque de tercer grado se puede originar del uso conjunto de fenotiazínicos y adrenalina, o de fenotiazínicos y adrenalina, o bien por administrar xilacina y agentes halogenados inhalados, sobre todo en pacientes que tenían bloqueos de primer y segundo grados.
- *Problemas en ventrículos:* éstos comprenden:
  - *Contracción ventricular prematura.* La frecuencia cardiaca es normal, existen impulsos que se originan ectópicamente y producen una imagen aberrante no relacionada con P, y hay pausa compensatoria. Se detecta en insuficiencia cardiaca congestiva, infarto, neoplasias, endocarditis bacteriana, piómetra, uremia, pancreatitis y parvovirosis.
  - *Taquicardia ventricular.* Se caracteriza por tres o más series de contracciones ventriculares. Pueden ser paroxísticas o persistentes. La frecuencia cardiaca es rápida e irregular, caótica, con ondas aberrantes. No se pueden reconocer P, QRS o T y se presenta antes de paro cardiaco (fig. 38-6). Se le observa en choque, anoxia, daño miocárdico, alteraciones electrolíticas, estenosis aórtica, miocarditis e hipotermia.

Es un hecho que los pacientes que se encuentran en cuidados de urgencia presentan inestabilidad fisiológica. Es de suma importancia mantener y estabilizar la función cardiaca cuando se requiere de la administración de analgésicos y sedantes.

Los fármacos que se utilizan para la sedación de pacientes graves deben escogerse cuidadosamente; hace poco se publicó que debe evitarse la administración de acepromazina, agonistas adrenérgicos α_2 y la combinación de tiletamina-zolazepam.

Periodo perioperatorio

Fármacos que pueden usarse

En el cuadro 38-5 se presentan los fármacos empleados para premedicación, incluidas combinaciones usuales en la premedicación balanceada. En el cuadro 38-6 se resumen los fármacos inductores, y en el cuadro 38-7, los que revierten el efecto de éstos. En el cuadro 38-8 se

Cuadro 38-5. Fármacos empleados para premedicación. Combinaciones usuales en la premedicación balanceada; se incluyen algunos fármacos de cada grupo según las necesidades de cada paciente

Grupo	Fármaco	Dosis	Vía	Comentarios
Anticolinérgicos	Glucopirrolato	0.01-0.02	IM, IV	No cruza la barrera hematoencefálica
	Atropina	0.02 hasta 0.04	IM, IV	Terapia para bradicardia profunda
Tranquilizantes	Midazolam	0.1 hasta 0.3	IM, IV	IM
	Diazepam	0.1-0.4	IV	Solamente IV
	Xilacina	0.5-2	IM, IV	Nunca en pacientes menores de 12 semanas
	Medetomidina	0.005-0.02	IM	Más potente que xilacina
	Acepromazina	0.005-0.03	IM	Nunca en pacientes menores de ocho semanas o deshidratados
Analgésicos opioides	Morfina	0.05-0.25	IM	Emesis común
	Hidromorfina	0.03-0.075	IM, IV	Buena analgesia
	Oximorfina	0.03-0.075	IM, IV	Buena analgesia
	Buprenorfina	0.01-0.05	IM	Únicamente para dolor ligero
	Butorfanol	0.2 hasta 0.4	IM, IV	Analgesia muy escasa, buenas propiedades sedantes

enumeran los analgésicos administrados vía SC a pacientes menores de cuatro semanas de edad.

Anticolinérgicos. Son parte esencial del protocolo de sedación en pacientes con bradicardia y son necesarios cuando se administran analgésicos opioides, tanto para proveer de una analgesia adecuada como para potenciar el efecto. Se utilizan para disminuir las secreciones y evitar la bradicardia, aunque causan broncodilatación y decremento de las secreciones GI y de la función motora. El uso rutinario de anticolinérgicos ha disminuido, aunque se siguen administrando en combinación con otros fármacos para disminuir la salivación y el riesgo de bradicardia. Ejemplos clásicos de este grupo son la atropina y el glucopirrolato.

Glucopirrolato. *Indicaciones y dosis.* Es menos potente que la atropina; disminuye la secreciones respiratorias y de saliva, no atraviesa la barrera hematoencefálica ni la placentaria. Puede provocar taquicardia. La inhibición vagal dura hasta por 2-3 h y las secreciones disminuyen hasta por 7 h. Si se aplica en los ojos puede ayudar a evitar el daño corneal cuando se han administrado anestésicos como la ketamina.

Interacciones. En la misma jeringa es compatible con butorfanol, oximorfina, hidromorfina y midazolam.

Atropina. El efecto de la atropina dura ~1 h. Si se administra por vía IV se requiere sólo ¼ de la dosis que se necesite por otras vías. A diferencia del glucopirrolato atraviesa la barrera hematoencefálica y la placenta.

Efectos adversos. Con sobredosis se producen taquicardias profundas. No se debe utilizar en pacientes con glaucoma o sinequia. En perros disminuye la formación de lágrimas durante horas.

Interacciones. Es compatible en la misma jeringa con butorfanol, oximorfina, hidromorfina y midazolam.

Analgésicos narcóticos. Si se dosifican correctamente proveen de analgesia y sedación apropiadas. Mantienen la estabilidad cardiaca mejor que otros fármacos, como los agonistas alfa, y provocan menos efectos adversos que éstos.

Morfina. Produce analgesia excelente en animales con dolor moderado a intenso y tiene algún efecto en la función cardiovascular.

Cuadro 38-6. Fármacos inductores

Fármaco	Dosis (mg/kg)	Vía	Comentarios
Propofol	1-4	IV	Son comunes hipotensión y apnea
Diazepam/ketamina	0.15-0.3/1.5-3	IV	Retarda el reflejo laríngeo
Etomidato	1-2	IV	Adecuado en pacientes cardiacos inestables

Cuadro 38-7. Fármacos que revierten el efecto de los inductores

Fármaco	Dosis mg/kg	Vía	Clase de fármacos que causan reversión
Flumazenil	0.1	IV	Benzodiazepinas
Atipamezol	0.2 hasta 0.4	IM	Agonistas α_2
Naloxona	0.01 hasta 0.1	IM, IV	Opioides: revierten toda analgesia

Perros: con dosis altas produce bradicardia en perros, la cual puede contrarrestarse fácilmente con anticolinérgicos. Si se administra con rapidez produce liberación de histamina e hipotensión. El efecto analgésico dura 2-4 h. En infusión IV la dosis y velocidad es de 1-3.5 µg/kg/min.

Gatos: tradicionalmente se ha dicho que produce alteraciones las cuales ocurren ocasionalmente si no se dosificó bien. El efecto puede revertise parcialmente con la administración de butorfanol y totalmente con naloxona.

Oximorfina e hidromorfina. Producen un excelente estado de analgesia y sedación intermedia y son adecuadas en animales con dolores de moderados a intensos. Con dosis elevadas causan bradicardia, la cual se trata con anticolinérgicos. El efecto analgésico dura 4-8 horas.

Interacciones. Son compatibles con atropina, glucopirrolato y midazolam. El efecto de estos narcóticos es parcialmente revertido con butorfanol y totalmente con naloxona.

Fentanilo. Produce un efecto analgésico excelente y tiene cierto efecto sobre la función cardiovascular. Con dosis elevadas causa bradicardia, la cual se trata también con anticolinérgicos. Después de la administración IV la duración del efecto es de menos de 30 minutos.

Buprenorfina. Es un agonista opioide parcial que actúa sobre receptores mu de larga duración (8-12 h). La analgesia y la sedación son intermedias. Oximorfina, hidromorfina y fentanilo son mejores opciones en pacientes que requieren de analgesia y sedación profundas.

Butorfanol. Es un antagonista mu parcial que sólo produce sedación y que interfiere en el efecto analgésico y sedante de otros opioides, además de revertir el efecto analgésico de opioides endógenos. Si el paciente sólo requiere ser sedado, este fármaco es una buena opción. El efecto sedante dura 1-2 h. Inhibe la tos. Tiene efecto mínimo sobre la función cardiovascular. En algunos casos incluso incrementa el dolor, debido al efecto que tiene sobre las endorfinas.

Interacciones. Es compatible con atropina, glucopirrolato y midazolam.

Tranquilizantes fenotiazínicos. Son sedantes potentes y producen efectos indeseables. En perros y gatos el utilizado más comúnmente es la acepromazina.

Acepromazina. Produce tranquilización, sedación y disminuye las arritmias inducidas por la adrenalina. Es antiemética y tiene propiedades antihistamínicas débiles. Produce relajación muscular y debe tenerse cuidado en animales que hacen ejercicio debido a que enmascara el dolor, con lo que el animal puede lesionarse gravemente sin darse cuenta. El efecto sedante es de 8-12 h. En pacientes débiles el efecto es de 24-48 horas.

Efectos adversos. No debe usarse en pacientes hipovolémicos o en choque. Es de empleo delicado en animales con disfunciones cardiacas o hepáticas y debilitamiento. Los animales pediátricos son más susceptibles a los efectos hipotensivos. En animales geriátricos se producen efectos prolongados con dosis elevadas.

Interacciones. Es compatible con atropina, glucopirrolato, butorfanol, oximorfina, hidromorfina y midazolam. La sobredosis de acepromazina se trata con fenilefrina vía IV (0.15 mg/kg).

Cuadro 38-8. Fármacos analgésicos administrados por vía SC a pacientes menores de cuatro semanas de edad

Especie	Dolor ligero	Dosis (mg/kg)	Dolor moderado a intenso	Dosis (mg/kg)
Perros	Oximorfina	0.02-0.05	Oximorfina	0.05-0.1
	Morfina	0.2-0.5	Morfina	0.5-1
	Metadona	0.2-0.5	Metadona	0.5-1
	Buprenorfina	0.005-0.01	Fentanilo	0.005-0.01
Gatos	Oximorfina	0.02-0.05	Oximorfina	0.05-0.1
	Morfina	0.05-0.1	Morfina	0.1-0.3
	Buprenorfina	0.005-0.01		

Tranquilizantes benzodiazepínicos. Su efecto sobre el aparato cardiovascular es escaso, su duración es corta y se consideran una mejor opción que las fenotiazinas. El efecto sedante es más predecible y los pacientes parecen más cómodos.

Interacciones. Su efecto se revierte con flumazenilo.

Diazepam. Es un buen sedante y es útil en animales con epilepsia, para lo cual se necesita administrar por vía IV. No se recomienda almacenarlo por tiempo prolongado, debido a que se adsorbe en pocos minutos, con lo que se estaría administrando solamente el propilenglicol que se utiliza como vehículo. Su efecto dura 20-30 minutos.

Interacciones. No se recomienda combinarlo con otros fármacos cuando se utilice como vehículo el propilenglicol.

Midazolam. Es hidrosoluble y puede administrarse tanto por vía IV como IM; por esta última vía se absorbe rápidamente. Su efecto dura 20-30 minutos.

Interacciones. Es compatible con atropina, glucopirrolato, butorfanol, oximorfina, hidromorfina y acepromazina.

Agonistas adrenérgicos alfa. Tienen efectos analgésicos y sedantes; el primero es más corto que el segundo. Se administran anticolinérgicos al menos 10 min antes de estos fármacos debido a que los efectos cardiovasculares se revierten difícilmente una vez que se presentan.

Producen bradicardia e hipertensión profundas seguidas de hipotensión, edema pulmonar, depresión respiratoria profunda, cianosis, efecto prolongado con dosis elevadas, hipotermia, diuresis, hiperglucemia, bloqueo cardiaco de segundo grado y alteraciones circulatorias en animales aparentemente sanos. Su efecto es reversible con atipamezol.

Medetomidina. Es un potente agonista adrenérgico alfa con estrecho margen de seguridad; con el doble de la dosis produce colapso cardiovascular. Una de sus ventajas es que en animales sanos hace que la dosis de anestésico por utilizar se reduzca hasta 50%; en animales con inestabilidad fisiológica la dosis de medetomidina debe reducirse hasta 10 veces. La sobredosis de ésta se trata con midazolam.

Interacciones. Es compatible con atocina, glucopirrolato, butorfanol, oximorfina, hidromorfina y ketamina.

Clorhidrato de xilacina. Es un agonista con actividad α_1 y α_2, de las cuales la más potente es la primera. Si se administra por vía IM o SC su efecto comienza en 10-15 min, y en 3-5 min cuando se administra por vía IV.

Efectos adversos. Es de empleo delicado en pacientes con enfermedades cardiacas, arritmias ventriculares, hipotensión, falla respiratoria, insuficiencia hepática y renal, trastornos del comportamiento o débiles. Incrementa el tono uterino, por lo que no se recomienda en hembras gestantes. Deprime los mecanismos de termorregulación, por lo que pueden presentarse tanto hipotermia como hipertermia, dependiendo de la temperatura ambiental.

Los efectos sobre el aparato cardiovascular incluyen aumento en la resistencia periférica con incremento de la presión sanguínea seguida de un largo periodo de hipotensión. Algunos animales con bradicardia pueden desarrollar bloqueo de segundo grado. Se ha demostrado que la xilacina potencia el efecto arritmógeno de la adrenalina. Si se usa la dosis adecuada no se afecta la función respiratoria; se ha informado edema pulmonar en algunas especies.

En perros puede disminuir la fuerza del esfínter gastroesofágico e inducir reflujo gástrico, además de que prolonga el tiempo de tránsito intestinal. En perros de talla grande puede producir distensión abdominal, la cual se debe a la aerofagia o a la atonía gastrointestinal ya que hay acumulación de gas. En gatos es común el vómito.

Interacciones. La combinación de xilacina con analgésicos opioides tiene menos efectos sobre la función cardiopulmonar.

Anestésicos disociativos. Entre sus efectos se encuentran inhibición de la unión de GABA y bloqueo de serotonina, noradrenalina y dopamina en el sistema nervioso central.

Ketamina. Generalmente se usa combinada con benzodiazepinas u opioides (o ambos) para sedación; no se recomienda administrarla sola. Debido a su pH ácido produce dolor en el sitio de administración. Causa la liberación de catecolaminas, lo que estimula la función cardiaca; aumenta la frecuencia cardiaca y la presión arterial. Los animales estresados pueden presentar inotropismo positivo. Aumenta el tono muscular y la salivación; los reflejos palpebral, laríngeo y faríngeo no se ven afectados. Incrementa la presión intracraneal y la ocular.

Protocolos para el uso perioperatorio de fármacos

Protocolos sugeridos para pacientes con inestabilidad fisiológica que no necesitan analgesia:

- midazolam + buprenorfina ± anticolinérgico
- diazepam + butorfanol ± anticolinérgico

Protocolos sugeridos para pacientes con inestabilidad fisiológica y dolor moderado:

- midazolam + morfina ± anticolinérgico
- diazepam + hidromorfina ± anticolinérgico

Protocolos sugeridos para pacientes con inestabilidad fisiológica y dolor intenso:

- fentanilo + lidocaína ± ketamina
- midazolam + hidromorfina ± anticolinérgico
- midazolam + oximorfina ± anticolinérgico

Utilidad de los AINE en el periodo perioperatorio

Por lo general se utilizan AINE para el tratamiento de dolores crónicos de tipo óseo articular; algunos son útiles para evitar los procesos febriles.

La mayoría de los efectos de este tipo de analgésicos se deben a su capacidad de inhibir enzimas implicadas en la producción de mediadores de la inflamación y del dolor. Casi todos los AINE inhiben la enzima ciclooxigenasa responsable de la producción de los siguientes prostanoides: prostaglandinas (E_2, F_2 y D_2), prostaciclina (PGI_2) y tromboxanos (TXA_2, TXB_2). Existen tres formas de la enzima ciclooxigenasa (COX-1, COX-2, COX-3). La inhibición de las enzimas COX limita la producción de una gran variedad de prostanoides en varios tejidos; la COX-1 se considera la forma constitutiva de la enzima, mientras que la COX-2 es la forma inductora. En general la COX-1 produce prostanoides que participan en la homeostasis (tienen un cometido importante en la protección gastrointestinal y renal). Por su parte, la COX-2 interviene en la respuesta inflamatoria y en la transmisión del dolor. Clínicamente, a los AINE que inhiben la COX-2 se les ha asociado con la presentación de efectos adversos.

Algunos AINE también inhiben la enzima 5-lipooxigenasa (5-LOX), la cual es la responsable de la producción de leucotrienos. Todos estos mediadores tienen un importante cometido en el proceso de inflamación así como en el mantenimiento de la homeostasis. La tepoxalina es el único AINE usado en veterinaria del cual se ha demostrado que inhibe la 5-lipooxigenasa en dosis terapéuticas. Se ha propuesto que el carprofeno tiene un efecto inhibitorio sobre la 5-LOX, pero no ha sido totalmente comprobado. Es probable que el acetaminofeno produzca su efecto antipirético y antiinflamatorio por medio de la inhibición de COX-3.

Existe gran dificultad para interpretar el efecto inhibidor de los AINE, ya que el efecto *in vitro* no refleja el efecto *in vivo*. Los beneficios de los AINE en el periodo perioperatorio cada vez se ponen más de manifiesto conforme aumenta la experiencia y se entienden sus mecanismos de acción. El uso de menos opioides puede estar relacionado con retorno rápido del comportamiento normal, aumento del apetito y reducción en el tiempo de sedación. En resumen, los AINE permiten una recuperación más rápida y estancias hospitalarias más cortas.

Aunque el uso de AINE en el periodo perioperatorio se ha vuelto más común, hay que tener en cuenta que conlleva algunos riesgos. Por ejemplo, la inhibición de la COX-1 puede producir ulceración GI, inhibición de la agregación plaquetaria e isquemia renal. En el riñón la COX-1 produce PGI_2 y PGE_2, las cuales son importantes en el mantenimiento de la presión renal. La enzima COX-2 al parecer también tiene un efecto sobre la presión renal. Es probable que meloxican, carprofeno y quetoprofeno sean los más estudiados dentro del grupo de AINE usados durante los procesos perioperatorios.



Tranquilizantes

Este capítulo comprende:

- **Conceptos generales**
- **Derivados de la fenotiazina**
  - Farmacodinámica
  - Efectos
  - Interacciones
  - Clorhidrato de clorpromazina
  - Maleato de acepromazina
  - Clorhidrato de promazina
  - Clorhidrato de propiopromazina
- **Derivados de la benzodiazepina**
  - Farmacodinámica
  - Indicaciones y dosis
  - Diazepam
  - Clorhidrato de doxepina
  - Clorhidrato de midazolam
  - Clorodiazepóxido
- **Derivados de la butirofenona**
  - Farmacodinámica
  - Efectos
  - Indicaciones y dosis
  - Interacciones
  - Droperidol
  - Fentanilo
  - Azaperona
- **Derivados del propanodiol**
  - Meprobamato
- **Agonistas adrenérgicos alfa$_2$**
  - Farmacodinámica
  - Xilacina
  - Detomidina
  - Clorhidrato de medetomidina
- **Derivados de la rauwolfia**
  - Reserpina
  - Metoserpato
- **Tratamiento de la ansiedad por separación**
  - Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina
  - Antidepresivos tricíclicos
  - Benzodiazepinas
  - Azapironas
  - Combinaciones de ansiolíticos
- **Manejo de alteraciones nerviosas en perros y gatos**
  - Fármacos para perros con alteraciones nerviosas (ataques)
  - Manejo del estado epiléptico

Conceptos generales

Los efectos generales de los tranquilizantes son múltiples. En muchos casos, sus acciones colaterales son más importantes desde el punto de vista terapéutico que sus efectos tranquilizantes. Sus acciones son similares, y a continuación se mencionan algunas:

- Efectos antihistamínicos
- Sinergia con analgésicos narcóticos
- Efectos antiespasmódicos con anestésicos locales y generales
- Antipiréticos (hipotérmicos)
- Acciones antieméticas y antiautonómicas
- Relajación muscular

En sentido estricto, las siguientes definiciones aplican a medicina humana: *Sedación:* estado de calma y abatimiento de la aprensión acompañado de somnolencia. *Tranquilización:* estado de sedación sin somnolencia. *Ansiolítico:* que abate la ansiedad sin generar somnolencia. Pero en veterinaria en general se usa el término *tranquilizante.*

Derivados de la fenotiazina

El compuesto original, la fenotiazina, se introdujo en 1934 como agente antihelmíntico y antiséptico urinario. No ejerce un adecuado efecto tranquilizante. Posteriormente se incorporó al mercado un derivado: la prometazina, que destaca como antihistamínico y produce sedación. La búsqueda de un mejor antihistamínico condujo a la síntesis de la clorpromazina, a la cual se le conoce como "sustancia anti-todo", debido a sus múltiples efectos. Las diferentes sustituciones en la cadena lateral a nivel R1 son de gran importancia, dado que pueden cambiar la actividad de dichos fármacos y la incidencia de los efectos colaterales. En 1950 a 1960 se incorporaron a la medicina veterinaria los derivados de la fenotiazina (clorpromazina, ipromazina, etc.), y se les dio el nombre de ataráxicos o tranquilizantes. El valor de las fenotiazinas para el manejo clínico y diagnóstico así como para neuroleptoanalgesia y anestesia general es incuestionable.

Farmacodinámica

Todos los fenotiazínicos ejercen acción sedante al deprimir el tallo encefálico y las conexiones con la corteza cerebral. Se cree que la principal actividad central de la neurolepsia es el bloqueo de la dopamina, una catecolamina neurotransmisora que se localiza principalmente en el núcleo cerúleo, la sustancia negra y los ganglios basales. Una deficiencia de dopamina dentro de estos últimos y la administración de grandes dosis de fenotiazínicos se relaciona con alteraciones del sistema neuroautonómico; a esta alteración se le llama síndrome o enfermedad de Parkinson en los seres humanos y catalepsia o efectos extrapiramidales en los animales. La mayoría de los derivados fenotiazínicos aumentan el grado de síntesis y sobre todo la destrucción de dopamina en el cerebro.

Efectos

Los fenotiazínicos no afectan la respuesta de coordinación motora del animal, pero reducen su actividad espontánea. Producen un estado de indiferencia al detener las interacciones entre el animal y su medio; disminuyen el miedo, la hostilidad y la respuesta a la tensión al actuar sobre el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenales por efecto en el sistema límbico. Poseen actividad antiemética, hipotensora e hipotérmica.

Los derivados fenotiazínicos, a diferencia de otros depresores del SNC, no deprimen directamente la formación reticular (FR), sino que incrementan de manera muy marcada el umbral de la conciencia o de la vigilia. Debido a la falta de respuesta a los estímulos periféricos, se produce un cambio de la conducta que se manifiesta como pérdida de respuesta emocional a los estímulos. Normalmente, la formación reticular recibe impulsos sensitivos (aferentes) y los retransmite al sistema límbico y la neocorteza. En condiciones normales, el sistema límbico proporciona reconocimiento emocional y confiere significado al estímulo periférico. Si el estímulo es suficiente, el sistema límbico actúa para mantener la excitabilidad de la formación reticular y, en consecuencia, mantiene el estado de vigilia. Si el estímulo no es importante (dolor, caricia nueva, estímulo visual de ataque o placer, etc.), el sistema límbico no actúa sobre la formación reticular para mantener la conciencia o la vigilia sobre ese estímulo, y consecuentemente el organismo no lo atenderá. Los fenotiazínicos bloquean el sistema límbico, por lo que el animal reacciona a todos los estímulos como si no fueran importantes.

Los derivados fenotiazínicos reducen en grado notable el hematócrito de los animales, al parecer por un efecto de hemodilución por incremento del plasma sanguíneo. También suprimen todas las secreciones hipofisarias, incluyendo la hormona antidiurética, y producen relajación muscular al deprimir el sistema motor. Cuando se administra un fármaco de este grupo en dosis altas, los animales permanecen por completo inmóviles durante largos periodos; si se incrementa la dosis, ocurren movimientos de carrera, salivación, movimientos desordenados o rigidez (extrapiramidales) y por bloqueo de receptores adrenérgicos alfa vasculares se presenta la hipotensión. En dosis altas su acción sedante

difiere de la de los barbitúricos, ya que no afectan las respuestas motoras coordinadas.

Interacciones

Además de su efecto central se sabe que las fenotiazinas tienen los siguientes efectos:

- Bloquean la acción periférica de las catecolaminas.
- Pueden llegar a evitar y revertir el efecto de la adrenalina, por lo que el uso de esta última está contraindicado cuando se usan derivados fenotiazínicos. El empleo simultáneo de ambos, en lugar de inducir hipertensión, genera hipotensión, dado que bloquea el sistema adrenérgico alfa y sólo se manifiesta el adrenérgico beta, con vasodilatación capilar. La hipotensión puede ser desde moderada hasta letal, dependiendo de la descarga adrenérgica (p. ej., al provocar una sensación de dolor) o de la dosis del adrenérgico.
- Antagonizan la excitación producida en el SNC por las anfetaminas.
- Bloquean la serotonina (5-hidroxitriptamina).
- Evitan la hiperactividad y la conducta motora estereotipada inducida por la apomorfina; pueden evitar la hiperexcitabilidad inducida por la morfina en gatos.
- Potencian la acción de los barbitúricos al administrarlos antes de la anestesia, por lo que se debe disminuir a la mitad o a un tercio la dosis de estos últimos.
- Ejercen cierta potenciación de los anestésicos locales.
- Cuando se administra quinidina con fenotiazinas provoca depresión cardiaca.
- Algunos antidiarreicos (caolín/pectina) y antiácidos reducen la absorción GI de las fenotiazinas.
- Bloquean los receptores adrenérgicos alfa de la adrenalina.
- Disminuyen el metabolismo de la fenitoína.
- Potencian la actividad de la procaína.

Clorhidrato de clorpromazina

Su nombre químico es 2-cloro-10-(3-dimetilamino-propil-fenotiazina). Es una sal blanca grisácea cristalina; es muy soluble en agua y fotosensible; no es termolábil.

Farmacodinámica

La clorpromazina aumenta la concentración del ácido homovanílico (metabolito de la dopamina) en el núcleo caudal del gato y el conejo, y esto se relaciona con la aparición de signos extrapiramidales (catalepsia). Bloquea los receptores adrenérgicos alfa y el reingreso de noradrenalina. Bloquea la serotonina (5-HT), la acetilcolina (Ach) y los receptores dopaminérgicos en el cerebro; en este último caso aumenta la concentración de dopamina circulante. En otras palabras, disminuye su utilización en el SNC y aumenta su concentración plasmática.

Farmacocinética

La absorción es rápida y completa por cualquier vía. Después de administrarlo en perros por vía IV su efecto se presenta en 5 min; el efecto hipotérmico se hace evidente después de 24 h. En los cerdos, la sedación ocurre 5-10 min después de su administración por vía IV y tiene un efecto máximo en 10-20 min. La $Cp_{máx}$ se alcanza en 3 h cuando se administra por VO y en 1½ h por vía IM. En los perros el clorhidrato de clorpromazina se metaboliza lentamente por las siguientes vías: conjugación con ácido glucurónico (ruta principal), hidroxilación y formación de sulfóxidos (10-15% de la dosis se elimina en forma de sulfóxido).

Indicaciones y dosis

Se utiliza como sedante en animales agresivos, para transportarlos o como preanestésico; facilita la inducción anestésica y reduce la cantidad de anestésico. Es útil en el tratamiento de la insolación y del tétanos por su acción depresora central. Disminuye las secreciones salivales y bronquiales. Produce relajación del músculo esquelético, factor útil en cirugía de abdomen, fracturas y luxaciones. Disminuye el nerviosismo y la percepción del ruido; facilita que los animales coman, beban y duerman normalmente sin miedo o aprensión.

Es útil en problemas dermatológicos que causan prurito, ya que evita el impulso de rascarse y el daño autoproducido; su acción antihistamínica es relativamente débil (100 veces menor) si se le compara con la prometazina. Su acción adrenolítica es importante en la anestesia porque causa vasodilatación periférica e inhibición de la respuesta presora a la adrenalina; su efecto parasimpaticolítico es menor que el de la atropina, aunque es suficiente para reducir los espasmos y el peristaltismo intestinal; el efecto antiemético de la clorpromazina se relaciona con la depresión del centro del vómito al deprimir la zona quimiorreceptora, pero no controla la náusea cuando ésta se debe a acciones directas en la mucosa GI o a estimulación vestibular; el centro termorregulador también se deprime y el cuerpo tiende a adoptar la temperatura del medio, convirtiendo así al paciente en un animal poiquilotérmico; tiene acción hiperglucemiante por bloqueo de la insulina; sobre el músculo esquelético ejerce acción similar al de la D-tubocurarina y puede contrarrestarse con neostigmina; no evita las convulsiones ocasionadas por estricnina, pentilentetrazol y picrotoxina.

Perros y gatos: la dosis para sedación es de 2.2-4.4 mg/kg cada 8 h VO y se administra 1½ h antes de la anes-

tesia quirúrgica. En animales viejos se debe seleccionar la dosis mínima. La duración del efecto es variable según el individuo. Evita el choque quirúrgico si se administra antes de practicar la cirugía en perros y gatos en dosis de 0.55 mg/kg vía IV o IM. Facilita el manejo durante limpieza de dientes, terapéutica de zonas con eccema, palpación abdominal, manejo en general, realización de estudios radiológicos, desbridamiento de abscesos e inyección de anestésicos locales. La dosis en perros y gatos es de 1.1-2.2 mg/kg cada 12 h por las vías IV o intramuscular.

Perros: es segura porque no deprime el centro respiratorio de los cachorros, ni la labor de parto de la perra, aunque el fármaco atraviesa fácilmente la placenta. En neonatos se localiza en hígado, pulmones, riñón y cerebro. Se ha utilizado en casos de seudopreñez en perras que rechazan la monta. Una dosis de 1.5 mg/kg de clorpromazina vía SC en el perro no causa signos intensos de toxicosis, pero cuando se administra por vía IV ocurre depresión moderada y ataxia que puede durar 6-12 h; con una dosis de 3 mg/kg por vía IV el SNC se deprime y se produce ataxia por un periodo de uno a dos días.

Cerdos: la sedación producida por 4 mg/kg IM se presenta en 30-45 min. Proporciona periodos de sedación de 6-8 h, con un efecto prominente que dura 4- 5 h, aunque la acción total puede persistir 24 h o más.

Para procedimientos menores como palpación, manejo en general, realización de estudios radiológicos, desbridamiento de abscesos e inyección de anestésicos locales la dosis es de 1.1 mg/kg vía IM. Es útil en cerdas excitables, en especial si después del parto se resisten a aceptar a sus crías. Se ha empleado a razón de 75-100 mg en cerdas de 125-150 kg o bien 0.5-0.8 mg/kg vía IV. Si se administra inmediatamente antes del parto, éste será normal. También se ha usado como tratamiento adjunto para contrarrestar la agalactia posparto y experimentalmente contra el estrés por calor.

Bovinos: como tranquilizante, la dosis es de 0.5-1 mg/kg por vía intramuscular.

Caballos: como tranquilizante, la dosis es de 1 mg/kg por vía intramuscular.

Efectos adversos

La vía IV no es muy aconsejable debido a que produce sedación, pero también excitación, sobre todo en cerdos. En pequeñas especies, el colapso del tercer párpado y la caída de la cabeza indican que pueden ocurrir otros procesos posteriores a la administración de clorpromazina. Las inyecciones por vía IM deben ser lentas, pues son irritantes. En los conejos puede producir miositis intensa, inflamación, atrofia muscular y parálisis, por lo cual está contraindicada por vía IM en esta especie. Se ha observado que en perros beagle produce lesiones oculares con dosis de 30 mg/kg/día por VO, las cuales se manifiestan cuando se exponen a la luz solar. En estos casos se presentan depósitos corneales de clorpromazina, que persisten semanas después de interrumpir la administración (hasta 73 días después). Las lesiones oculares son poco probables si este fármaco se usa durante periodos cortos. En el gato puede producir temblor, letargo, relajación del esfínter anal, hiporreflexia y diarrea hasta por 10 días.

Interacciones

La premedicación con clorpromazina disminuye la dosis de tiopental sódico hasta 50%, pero no aumenta la duración de la anestesia con este barbitúrico. No obstante, es aconsejable su uso por reducir la posibilidad de toxicosis al usar menor cantidad de barbitúrico.

Cuando se combina sulfato de atropina con clorpromazina y barbitúricos, la dosis de estos últimos se reduce a la mitad y la duración de la anestesia en este caso se incrementa hasta un 33%. No debe utilizarse junto con hidrato de cloral ni con anestesia epidural, debido a que potencia el efecto hipotensor arterial de estos anestésicos.

No se aconseja en choque ni en animales hipotérmicos. Se debe tener precaución con la dosis. La clorpromazina está contraindicada si se emplea adrenalina, pues aquélla ocupa receptores alfa vasculares y gamma al dejar los receptores beta vasculares (una respuesta hipotensora grave inducida por adrenalina). Por la misma razón se debe evitar el estrés, que genera en el paciente una liberación considerable de adrenalina. Es ineficaz en intoxicaciones por estricnina, pentilentetrazol y picrotoxina. La clorpromazina potencia la acción de productos organofosforados como el paratión. No se debe usar para controlar epilepsia, y el veterinario debe recordar que no tiene efecto analgésico alguno.

Maleato de acepromazina

Su nombre químico es 10,3-(dimetilamino)-propil-fenotiazín-2-il-maleato de metilcetona, o bien 2-acetil-10,3-dimetilamino-propil)-fenotiazina. Es más potente que la clorpromazina o la promazina. Es un derivado de la fenotiazina que se encuentra en forma de polvo, es de color amarillo, no tiene olor, tiene un sabor amargo y es fotosensible.

Farmacodinámica

La acepromazina es un agente neuroléptico perteneciente al grupo de las fenotiazinas. Su mecanismo de acción no está del todo claro, pero se menciona que bloquea los receptores dopaminérgicos postsinápticos que

se encuentran en el SNC; además inhibe la liberación de este neurotransmisor y su reingreso en los receptores. En particular deprime el sistema reticular, el cual controla la temperatura corporal, el metabolismo basal, el tono vasomotor, el balance hormonal, el estado de alerta y sobre todo la integración del individuo a su entorno. Las fenotiazinas tienen efectos anticolinérgicos, antihistamínicos, antiespasmódicos y bloqueadores adrenérgicos alfa, pero no son analgésicos.

Farmacocinética

Se menciona que en el caballo tiene Vd alto (6.6 L/kg); la unión a proteínas es hasta de 99%. Se metaboliza parcialmente en hígado por conjugación y se elimina como metabolitos conjugados o sin cambios.

Indicaciones y dosis

La acepromazina produce tranquilización y actúa como antiemético y antiespamódico. En cierto sentido estabiliza las membranas celulares, y se cree que este efecto puede servir como antidiarreico. Se ha demostrado que ejerce un efecto protector contra las arritmias y la fibrilación ventricular. No tiene efectos como analgésico. Produce hipotermia. El periodo de inducción de la tranquilización es más corto que con los demás derivados. Deprime al SNC, provoca relajación muscular y reduce la actividad espontánea. Se usa como antipruriginoso y para controlar animales intratables con fines de examen y cirugía menor, obviamente junto con un agente anestésico. Se puede administrar por vía IV, IM, SC y VO, aunque los efectos por esta última vía son impredecibles. Las dosis varían con la especie.

Perros: los signos en el perro comienzan a restablecerse después de 3-4 h, aunque el efecto puede durar hasta 7 h. Como preanestésico se recomienda aplicar 0.11 mg/kg por vía IM, junto con 0.04-0.06 mg/kg de sulfato de atropina por vía IM o SC. Cuando se alcance el pico del efecto (en 15-20 min), se proporciona "a efecto" el barbitúrico de acción ultracorta o anestésico inhalado.

Para restricción y sedación se recomienda una dosis de 0.1-0.2 mg/kg por vía IM u oral.

Como preanestésico la dosis es de 0.55-2.2 mg/kg cada 6-8 h VO, o bien 0.55-1.1 mg/kg por vía IV, IM o subcutánea.

Gatos: como preanestésico se recomienda aplicar 0.11 mg/kg por vía IM, junto con 0.04-0.06 mg/kg de sulfato de atropina por vía IM o SC. Cuando se alcance el pico del efecto (en 15-20 min), se proporciona "a efecto" el barbitúrico de acción ultracorta o anestésico inhalado. En gatos pueden administrarse 22 mg/kg de ketamina vía IM en lugar del barbitúrico, respetando las dosis que se mencionan de acepromazina y atropina.

Cerdos: en hembras se emplea como tratamiento de animales nerviosos durante el parto. Cuando se administra por vía IV, el efecto comienza en 1-3 min; por vía IM, requiere 15-25 min para surtir efecto; por VO se requieren 30-60 minutos.

La dosis generalmente recomendada es de 0.03-0.5 mg/kg por vía IM, IV o SC; además, cuando se emplea como preanestésico pueden administrarse 15 mg/kg de ketamina vía IM y 0.044 mg/kg de atropina vía intramuscular.

Caballos: se administran 4.5-9 mg/100 kg por vía IM o IV (no más de 65 mg/caballo). Como preanestésico se suministran 15 mg. Se mencionan dosis que van desde 0.04 hasta 0.1 mg/kg IV, IM o subcutánea.

Bovinos: la dosis es de 0.03-0.1 mg/kg IM, SC o IV. Es importante señalar que la FDA no ha aprobado su uso en estas especies, en parte por la hipotensión que genera y porque se desconocen sus tiempos de retiro de rastro y ordeña.

Caprinos y ovinos: la dosis es de 0.05-0.1 mg/kg por vía intramuscular.

Efectos adversos

Pueden ocurrir depresión cardiopulmonar, rigidez muscular y temblor de los miembros, por lo que se recomienda no dejar sin atención a los animales sedados con este agente. Debe tenerse precaución al administrar acepromazina a animales débiles, viejos, con enfermedades cardiacas o en combinación con otros agentes hipotensores. Disminuye la presión arterial del perro hasta por 2 h. Produce un incremento significativo de la presión venosa central. Se puede presentar paro sinoauricular hasta por 8 s con recuperación espontánea y aparentemente sin repercusión cardiovascular adicional. Ocurre descenso de la frecuencia respiratoria en el perro sin alteración significativa de $PaCO_2$, pH y PaO_2. Disminuye de manera significativa la concentración de hemoglobina. En algunos pacientes excepcionales, en lugar de producir depresión del SNC actúa como estimulante y propicia hiperexcitabilidad. No es recomendable administrarlo en pacientes epilépticos. Puede producir apnea y disminución del pulso en perros. En algunos animales tiñe la orina de color rosa o castaño rojizo; este aspecto no tiene relevancia clínica y puede considerarse normal. Disminuye el hematócrito en perros y caballos; en estos últimos el descenso puede ser hasta de 50%, y se cree que se debe a aumento en el secuestro esplénico.

No debe administrarse a pacientes con deficiencia hepática, con hipovolemia, en choque o debilitados. Está contraindicada en pacientes con tétanos o intoxicados con estricnina. Como cualquier otro fármaco, la respuesta no es la misma aun tratándose de individuos de la misma especie; por ejemplo, en perros, las razas de talla

grande y en especial los greyhound parecen ser extremadamente sensibles, mientras que los terrier parecen más resistentes a su efecto y los boxer presentan hipotensión y bradicardia con más frecuencia. Si ocurre bradicardia puede administrarse atropina. En rumiantes favorece la regurgitación y puede generar hipotensión grave.

En algunos caballos produce protusión del pene hasta por 2 h; este aspecto debe recibir atención para evitar daños y parálisis permanente del músculo retractor del pene.

Interacciones

Es compatible con atropina, hidrato de cloral, ketamina, meperidina y xilacina. El glucopirrolato y el diazepam son químicamente incompatibles con las fenotiazinas.

Como otras fenotiazinas, genera bloqueo moderado de receptores adrenérgicos alfa. Se usa sólo para inmovilizar, y se prefiere en combinación con otros fármacos si se va a producir dolor. Puede usarse antes de la anestesia con barbitúricos y ketamina, lo cual reduce la cantidad de éstos hasta en 50%. Acepromazina y ketamina son una combinación eficaz para la inmovilización de lechones, y se menciona la siguiente secuencia: una dosis de 0.39 mg/kg por vía IM de acetilpromazina y 30 min después 1 mg/kg de ketamina por vía IM, lo cual proporciona 20 min de inmovilización.

En ciertos países se usa una combinación de etorfina (opiáceo) junto con acetilpromazina para inmovilizar con eficacia a los cerdos salvajes. La dosis es de 0.5-1 ml/45 kg por vía IM. Se produce recumbencia lateral a los 5 min de su administración. La analgesia que acompaña a la sedación permite procedimientos quirúrgicos menores sin anestesia adicional.

Nunca debe usarse acepromazina para controlar las convulsiones ocasionadas por intoxicación con insecticidas derivados de compuestos orgánicos fosforados, debido a su ineficacia y a la potenciación de los efectos tóxicos de las sustancias ingeridas.

Cuando la acepromazina produce excitación, puede controlarse con diazepam o algún barbitúrico. El doxapram antagoniza los efectos depresores de la acepromazina en el SNC. La acepromazina reduce la incidencia de hipertermia maligna en cerdos producida por halotano.

Tiempo de retiro

Pueden detectarse metabolitos hasta por cuatro días, por lo que no se recomienda administrarla en caballos de carreras durante este periodo.

Clorhidrato de promazina

Su nombre químico es 10-(3-dietilaminopropil)-fenotiazina. Es soluble en agua y alcohol. Se diferencia de la clorpromazina porque carece del átomo de cloro en la posición 2 del núcleo fenotiazínico. Tiene sabor amargo, casi no tiene olor y es un polvo cristalino. Es fotosensible y su exposición al aire provoca cambios en su coloración volviéndola rosa o azul, lo cual afecta sus propiedades.

Farmacocinética

Se absorbe bien por VO tanto en rumiantes como en no rumiantes. Su farmacocinética se ha estudiado ampliamente en caballos, en los cuales no se detectan metabolitos (conjugados glucurónidos) en la orina 72 h después de su administración por VO; solamente se recupera 10% de la promazina suministrada.

Indicaciones y dosis

Es menos tóxica y potente que la clorpromazina. Actúa como sedante; tal efecto puede durar hasta 6 h. Produce una inducción suave y reduce la cantidad necesaria de anestésico en 30-50%. Está indicada en animales nerviosos y excitables, y reduce la automutilación relacionada con otitis, prurito y condiciones eccematosas, además de que facilita la obtención de muestras para diagnóstico. Es útil para restricción y otros procedimientos menores.

Perros: se emplea como preanestésico en perros. La dosis recomendada es de 2.2-6.6 mg/kg por vía parenteral. Para uso antiemético, se reduce la dosis 33-50% y se repite cada 4-6 horas.

Como preanestésico la dosis es de 2.2-6.6 mg/kg vía IV (si se administra un barbitúrico la dosis de éste se reduce 1/3-1/2); la dosis como sedante es de 2.2-4.4 mg/kg por vía intramuscular.

Gatos: como sedante la dosis es de 2.2-4.4 mg/kg por vía intramuscular.

Cerdos: la promazina se emplea como preanestésico y sedante en cerdas; la dosis recomendada es de 2 mg/kg por vía IV y 4 mg/kg por vía intramuscular.

Caballos: la dosis preanestésica es de 1-2 mg/kg por vía IV o IM y la sedante es de 0.25-1 mg/kg por vía oral.

Bovinos: la dosis como tranquilizante es de 1.1 mg/kg por vía intravenosa.

Efectos adversos

Los efectos adversos son los mismos que se mencionan para la acepromazina.

Interacciones

Es incompatible con álcalis, metales pesados y oxidantes. Se ha usado en cesárea de perras a razón de 6.6 mg/kg

junto con clorhidrato de lidocaína (xilocaína) al 2% infiltrada en la pared abdominal. Esta dosis no produce relajación total, y se administran de 2.2-4.4 mg/kg de promazina por vía SC para mantener el efecto latente durante la cirugía; los cachorros no muestran signos de tranquilización.

En cerdos, 2 mg/kg de promazina por vía IM junto con atropina por vía IM a razón de 0.07-0.09 mg/kg y 1-2 mg/kg de meperidina por vía IM constituyen una buena combinación preanestésica si se administra 45-60 min antes de la inducción anestésica.

Clorhidrato de propiopromazina

Su nombre químico es 2-propionil-10-(3-dimetilamino-propil)-clorhidrato de fenotiazina.

Indicaciones y dosis

Perros y gatos: la propiopromazina se usa como preanestésico a razón de 0.55 mg/kg; como tranquilizante la dosis es de 0.11-1.1 mg/kg por la vía IM o intravenosa.

Efectos adversos

En general aplica lo dicho para la acepromazina, excepto porque en el caballo llega a disminuir la relajación muy prolongada del músculo retractor del pene, con lo que se puede generar fibrosis y daños permanentes en machos.

Interacciones

Deprime la presión arterial en animales anestesiados con pentobarbital.

Derivados de la benzodiazepina

En el cuadro 39-1 se comparan los efectos de las benzodiazepinas y los fenotiazínicos.

Farmacodinámica

Existen datos que indican que las benzodiazepinas y los barbitúricos deprimen el reingreso de la serotonina, la noradrenalina y otras aminas biógenas en el cerebro. Sus receptores en mamíferos se halla en cerebro, riñón, hígado, pulmón y corazón.

Indicaciones y dosis

Las benzodiazepinas son capaces de antagonizar las convulsiones idiopáticas o inducidas por pentilentetrazol y estricnina, eliminando los efectos extrapiramidales. Además, evitan los efectos convulsivos de ketamina y fenciclidina y pueden usarse como preanestésicos para calmar a los animales excitados. Se ha comprobado una acción de bloqueo de reflejos de facilitación reticular. Se utilizan en el tratamiento de espasmos musculares.

Algunos de los derivados más conocidos de la benzodiazepina son diazepam sódico, clorodiazepóxido y flurazepam.

Diazepam

Su nombre químico es 7-dicloro-1,3-dihidro-1-metil-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepina-2-1. Es un compuesto cristalino incoloro poco estable en solución. Es una benzodiazepina inodora, de sabor amargo y con pKa de 3.4.

Cuadro 39-1. Comparación de efectos de las benzodiazepinas y los fenotiazínicos

Efecto	Fenotiazinas	Benzodiazepinas
Actividad anticonvulsiva	Ninguna	Útiles en casos de epilepsia mioclónica, intoxicación por estricnina y tétanos
Docilidad	Disminuyen la agresión y la actividad; suprimen la agresión espontánea	Más activas en animales que tienen miedo
Miedo y ansiedad	Disminuyen la respuesta al miedo, aunque no como las benzodiazepinas. Disminuyen las respuestas fisiológicas autonómicas	Disminuyen o eliminan el miedo y la ansiedad
Respuesta al estrés	Bloquean las reacciones autonómicas, tanto central (hipotálamo-hipófisis) como periférica (bloqueo adrenérgico alfa)	Se reduce parcialmente a nivel central
Apetito	Usualmente reducido	–

Es soluble en agua, alcohol y más en propilenglicol. Es fotosensible. El diazepam es aproximadamente 20 veces más potente que el clorodiazepóxido; puede bloquear la rigidez en animales descerebrados.

Farmacodinámica

Los principales sitios de acción son sistema límbico y formación reticular, con lo cual se produce depresión en el SNC de profundidad variable y dependiente de la dosis. Actúa sobre tálamo e hipotálamo, induciendo un comportamiento calmado. No posee acción bloqueadora autonómica periférica. Deprime la actividad cortical del SNC produciendo un efecto ansiolítico y sedante con relajación muscular. Tiene varios mecanismos, entre los que se mencionan los siguientes:

- Es antagonista de la serotonina
- Incrementa la liberación del GABA (ácido gamma-aminobutírico) y facilita su acción
- Disminuye la liberación de acetilcolina y su efecto en el SNC

Farmacocinética

Después de administrarse por VO se absorbe con rapidez y la $Cp_{máx}$ se alcanza en 0.5-2 h. En perros y gatos que se están convulsionando se llega a aplicar por vía rectal. En esos casos su biodisponibilidad se reduce a 60-70%, por lo que se recomienda aumentar la dosis en 40%. Cuando se administra por vía IM su absorción es lenta e incompleta, en contraste con la que se logra por la VO. Es muy liposoluble y su distribución es muy adecuada; atraviesa la barrera hematoencefálica. Se une en gran proporción a proteínas plasmáticas; en caballos 87% del diazepam administrado se encuentra unido. Se metaboliza lentamente en hígado convirtiéndose en numerosos compuestos, de los cuales los más importantes son demetildiazepam (nordiazepam), temazepam y oxazepam; su importancia radica en que son farmacológicamente activos. Se elimina en la orina. A continuación se mencionan las vidas medias plasmáticas en algunas especies: diazepam 2½-3 h en perros, 5½ h en gatos y 7-22 h en caballos; nordiazepam 3 h en perros, 21 h en gatos y 30-200 h en caballos.

Indicaciones y dosis

El diazepam es un anticonvulsivo eficaz, sobre todo en estados epilépticos. Produce relajación muscular y disminuye el miedo y la ansiedad. En algunas especies actúa como estimulante del apetito, para lo cual se recomienda una dosis inicial VO baja de 0.1 mg/kg. Los efectos pueden hacerse evidentes hasta después de una semana. Puede usarse como sustituto del fenobarbital en animales que reaccionan de modo desfavorable a los barbitúricos.

Perros: la dosis es de 5.2 mg por vía IV (de preferencia); 1 mg/kg por vía IM o 5 mg/kg por vía oral. Como preanestésico la dosis es de 0.1-0.5 mg/kg vía IV lenta. En estados epilépticos la dosis es de 0.2-0.5 mg/kg vía IV y se repite si es necesario. No se deben sobrepasar las dosis de 50 mg/perro en varias inyecciones. Por vía rectal se aumenta la dosis hasta en 40%. Para restricción o como sedante la dosis es de 0.2 mg/kg vía IV o VO; por esta última vía, puede repetirse la dosis a las 8 h. Para el tratamiento de trastornos del comportamiento se dan 1-4 mg/kg cada 6-8 h. Es útil como ansiolítico en dosis de 0.5-2.2 mg/kg por vía oral.

Gatos: la dosis es de 1.5 mg/kg por VO y de 0.75 mg/kg por vía IV. Se ha usado para abolir las convulsiones inducidas por ketamina en gatos, en dosis de 0.44 mg/kg. Para estimular el apetito la dosis es de 1 mg/día VO; se recomienda tener el alimento disponible, debido a que el efecto es de corta duración. Es útil para controlar estados epilépticos en dosis de 0.5-1.0 mg/kg por vía IV. Para relajar el esfínter urinario la dosis es de 1-2 mg cada 12 h por VO. Para el tratamiento de alteraciones del comportamiento y como tratamiento adjunto de dermatitis y alopecia psicógena la dosis es de 1-2 mg cada 12 h por vía oral.

Cerdos: se ha usado para la sedación de cerdos jóvenes. La dosis es de 7.5 mg/kg por vía intramuscular. Como tranquilizante la dosis es de 5.5 mg/kg vía IM; como sedante administrado antes de pentobarbital, la dosis es de 8.5 mg/kg vía IM; y para el tratamiento de trastornos del comportamiento e hiperactividad la dosis es de 0.5-1.5 mg/kg por vía IM o intravenosa.

Ovinos: la dosis es de 0.9-1 mg/kg por vía intramuscular. Como tranquilizante la dosis es de 0.55-1.1 mg/kg por vía intramuscular.

Caprinos: para el tratamiento de la toxicosis por consumo de pasto Bermuda la dosis es de 0.8 mg/kg vía IV. Como estimulante del apetito la dosis es de 0.04 mg/kg vía IV; el efecto sólo dura 45 min, por lo que debe ofrecerse comida inmediatamente.

Caballos: para el tratamiento de animales con cambios de comportamiento la dosis en potros es de 0.05-0.4 mg/kg vía IV y en adultos la dosis es de 25-50 mg vía IV; en ambos casos puede repetirse la dosis en 30 min si es necesario. Es útil en el tratamiento de alteraciones del comportamiento secundarias a la administración de xilacina u otro agente similar, en dosis de 0.10-0.15 mg/kg vía IV. Como estimulante del apetito la dosis es de 0.02 mg/kg vía IV; el efecto se observa después de dos o tres tratamientos; debe ofrecerse comida inmediatamente y evitar las distracciones.

Bovinos: en becerros es útil como sedante en dosis de 0.4 mg/kg vía IV. Como tranquilizante y para el tratamiento de hiperactividad y trastornos de comportamiento la dosis es de 0.5-1.1 mg/kg por vía intramuscular.

Otras especies: reduce la ansiedad y agresividad, y facilita la reproducción (monta) en animales agresivos. En conejos es útil como tranquilizante y permite la intubación endotraqueal en dosis de 1 mg/kg por vía intravenosa.

Efectos adversos

Con dosis altas puede desarrollarse ataxia transitoria, por la relajación muscular aumentada. Se bloquean los reflejos espinales. Ocurren complicaciones como trombosis venosa y flebitis en el sitio de inyección. Se presenta dolor causado por la inyección IM, y puede llegar a ocurrir una reacción inflamatoria temporal. El diazepam está contraindicado en pacientes con posible glaucoma, insuficiencia hepática o renal, geriátricos o muy débiles. Una sobredosis provoca depresión respiratoria y pérdida del reflejo de enderezamiento. No se conoce antídoto. La inyección IV rápida en animales pequeños o neonatos causa cardiotoxicosis secundaria. Debe evitarse la inyección intraarterial. Es de empleo delicado en pacientes en coma, choque o depresión respiratoria. Se menciona que en seres humanos provoca anormalidades congénitas cuando se administra en el primer tercio de la gestación, y aunque no existen informes de estos efectos en animales, debe tenerse cautela. Se distribuye a la leche y continúa siendo activo.

Con dosis sedantes en caballos provoca fasciculaciones musculares, debilidad y ataxia. Dosis mayores de 0.2 mg/kg en esta especie causan recumbencia. Los gatos tienen cambios de comportamiento (irritabilidad, depresión). Se menciona que puede producirse deficiencia hepática en caballos que reciben diazepam VO por varios días. En algunos perros produce excitación. La sobredosis de diazepam provoca depresión del SNC (confusión, coma, disminución de reflejos, etc.).

Interacciones

Químicamente es incompatible con la mayoría de los agentes inmovilizantes y no debe mezclarse con ellos en la misma jeringa. Este fármaco genera efectos sinérgicos con alcohol, barbitúricos y fenotiazinas. Cuando el fármaco se emplea como paso previo a la anestesia con barbitúricos, la cantidad necesaria de éstos se reduce aproximadamente a la mitad. Puede diluirse con solución salina o de Ringer con lactato. No se recomienda el tratamiento de la sobredosis con cafeína.

Cimetidina, eritromicina, rifampicina, isoniazida y ketoconazol disminuyen el metabolismo del diazepam y prolongan su efecto sedante. Los antiácidos disminuyen su absorción. El diazepam aumenta los efectos farmacológicos de la digoxina.

Clorhidrato de doxepina

Es una dibenzoxazepina tricíclica que se encuentra en forma de polvo blanco y es soluble en alcohol. La forma cis es más activa, pero en la presentación química es la que se encuentra en menor proporción.

Farmacodinámica

Tiene actividad como antihistamínico anticolinérgico y bloqueador adrenérgico α_1. Incrementa la concentración postsináptica de noradrenalina y serotonina (5-HT). Tiene efectos antidepresivos en seres humanos, y posiblemente en veterinaria un efecto tranquilizante.

Farmacocinética

Después de administrarse VO se absorbe bien. Su metabolismo es hepático. Se distribuye hacia la leche sin metabolizarse y como un metabolito desmetilado. Se elimina parcialmente por orina y se le encuentra sólo por 24 h luego de su aplicación. En el caballo tiene vida media de eliminación de 3.1-3.5 h. Con fines de pruebas "antidoping" se recomienda evaluar otros líquidos que no sean orina.

Indicaciones y dosis

Perros: su principal uso en veterinaria es en el tratamiento de dermatosis provocada por estados de ansiedad, en dosis de 3-5 mg/kg cada 12 h VO; como antihistamínico en casos de atopia la dosis es de 0.5-1 mg/kg cada 12 h por vía oral.

Caballos: para manejo y transporte de animales nerviosos se emplea una dosis de 1 mg/kg vía IV lenta.

Efectos adversos

Produce sedación prolongada y problemas cardiacos y respiratorios leves. En perros puede producir letargo e hiperexcitabilidad (efecto contrario al esperado). La sobredosis provoca arritmias y colapso cardiorrespiratorio.

Interacciones

Tiene efecto aditivo con otros agentes depresores del SNC o anticolinérgicos. La cimetidina inhibe su metabolismo y aumenta el riesgo de intoxicación. En combinación con simpaticomiméticos aumenta la probabilidad de arritmias e hipertensión.

Clorhidrato de midazolam

Es una imidazobenzodiazepina que se encuentra en forma de polvo cristalino y tiene pKa de 6.15.

Farmacocinética

Después de administrarse vía IM, se absorbe rápidamente y casi en su totalidad (hasta 91% de la dosis). Por VO sufre el efecto de primer paso. Es muy liposoluble. Se une en gran porcentaje a proteínas plasmáticas (94-97%) y atraviesa rápidamente la barrera hematoencefálica. Se metaboliza en el hígado, principalmente por oxidación microsómica.

Indicaciones y dosis

Excelente como preanestésico en cirugías cardiacas.

Perros y gatos: como preanestésico la dosis es de 0.066-0.22 mg/kg por vía IM o IV. Se han usado también 0.5 mg/kg vía IV en combinación con ketamina; esta combinación induce depresión del sistema nervioso central.

Caballos: como preanestésico la dosis es de 0.011-0.0.44 mg/kg vía IV. Se ha usado con xilacina (1 mg/kg), midazolam (20 µg/kg) y propofol (3 mg/kg) como anestesia fija, con inducción y recuperación de calidad muy variable; el tiempo de recuperación es de 30 min. Puede presentarse hiperdepresión respiratoria pero sin cambios cardiovasculares notables.

Otros: como tranquilizante y para incrementar la relajación que permita la intubación endotraqueal, la dosis en conejos es de 0.5 mg/kg por vía intravenosa.

Efectos adversos

Debe evitarse la vía intraarterial. Es de empleo delicado en animales con insuficiencia hepática o renal, debilitados, geriátricos o en el último tercio de la gestación. Puede producir depresión respiratoria.

Interacciones

Al administrarse con barbitúricos u otro depresor del SNC aumenta el riesgo de depresión respiratoria. Cuando se administra con meperidina produce hipotensión. Es compatible con solución salina o de Ringer con lactato, sulfato de atropina, citrato de fentanilo, glucopirrolato, clorhidrato de ketamina, clorhidrato de meperidina, sulfato de morfina, clorhidrato de prometazina e hidrobromuro de escopolamina.

Clorodiazepóxido

Indicaciones y dosis

Se usa como sedante, pero el resultado es impredecible.

Perros: 5 mg/kg dos veces al día, por VO; 1 mg/kg por vía IM o intravenosa.

Gatos: 10 mg/kg por vía intravenosa.

Derivados de la butirofenona

Los derivados de mayor importancia de este grupo son el droperidol y la azaprona. Otros miembros de este grupo, como el haloperidol, se emplean como tranquilizantes mayores en medicina humana para trastornos psiquiátricos, pero su uso se encuentra muy limitado en medicina veterinaria.

Farmacodinámica

Causan tranquilización y sedación, la cual es menos marcada que la que producen las fenotiazinas. Tienen actividad antiemética, reducen la actividad motora e inhiben la acción de dopamina y noradrenalina.

Efectos

Pueden generar estados catalépticos en pocos animales (rigidez muscular, en la cual los miembros tienden a permanecer en cualquier posición en que se les coloque). Reducen la mortalidad por traumatismo o tensión en perros. Tienen pocos efectos sobre glándulas suprarrenales e intervienen menos que los fenotiazínicos en las funciones autonómicas. Abaten los efectos autonómicos de las catecolaminas.

En el sistema extrapiramidal, imitan la acción del GABA (ácido gamma-aminobutírico); es decir, son inhibidores encefálicos. Evitan el efecto del ácido glutámico en las sinapsis. Dependiendo de la dosis, sus efectos varían desde sedación hasta inmovilización. No hay tendencia a la narcosis o sueño profundo.

Indicaciones y dosis

Se emplean ampliamente en el cerdo para sedar y tranquilizar con más eficacia que las fenotiazinas. Por vía IM han demostrado tener utilidad como preanestésicos para facilitar intervenciones quirúrgicas y el control de las peleas al mezclar cerdos en la piara.

Interacciones

Bloquean la emesis causada por apomorfina. Inhiben las acciones centrales de la dopamina y la noradrenalina al bloquear su penetración a través de las membranas neuronales y evitan la actividad en los receptores. La com-

binación más común del droperidol es con fentanilo; dicha combinación disminuye ligeramente la presión, por bloqueo adrenérgico alfa directo. Otros depresores del SNC provocan efectos depresores aditivos con las butirofenonas.

Droperidol

Sus características fisicoquímicas se revisaron en el capítulo sobre neuroleptoanalgesia. Como tranquilizante:

- Es 400 veces más potente que la clorpromazina y 10 veces más que el haloperidol; sin embargo, su acción es más corta.
- Es el antiemético más potente conocido (1 000 veces más que la clorpromazina).
- Es hipotensor y produce hipotermia.
- Produce ataxia en dosis mucho más altas y es menos tóxico que las fenotiazinas.
- Tiene un amplio margen de seguridad debido a su reducido tiempo de acción en perros.
- Inhibe la vasoconstricción arterial y genera un aumento moderado del sangrado capilar.

Efectos adversos

Con 0.5 mg/kg el droperidol tiene poco o ningún efecto sobre el latido cardiaco, pero disminuye la presión arterial, la resistencia periférica y el pulso; en dosis de 4 mg/kg por vía IV, disminuye las frecuencias respiratoria y cardiaca, causa hipotensión y reduce la fuerza de contracción miocárdica. Pueden ocurrir temblor y espasticidad muscular e hiperirritabilidad por la administración de 11-22 mg/kg vía IV. En el gato, se ha descrito automutilación en el sitio de inyección varios días a una semana después de administrar el fármaco a razón de 0.88 ml/kilogramo.

Fentanilo

El citrato de fentanilo es un derivado morfinomimético cuyo nombre químico es N-fenil-N-[1-(2-fenetil)-4-piperidinil]propanamida.

Indicaciones y dosis

Es particularmente útil para procedimientos cortos; su efecto se revierte con rapidez. Es un analgésico con potencia ~100 veces mayor que la de una cantidad equivalente de morfina (algunos autores indican que tal efecto puede ser hasta 180 veces mayor que el de ésta) y no produce emesis. Se administra por vía IM y su efecto máximo se produce en un lapso de 10-15 min; tiene duración de 40 min. El efecto tranquilizante puede durar varias horas. A veces ocurren movimientos involuntarios, y la cirugía puede requerir anestesia local complementaria. Es de gran utilidad en cirugía menor, en problemas ortopédicos y en manipulaciones dentales. La sedación persiste por una a dos horas.

Efectos adversos

Puede producir bradicardia, hipotensión por bloqueo adrenérgico alfa cuando se combina con droperidol, depresión respiratoria, salivación y defecación a los pocos segundos o minutos de haberse administrado.

Interacciones

Tiene la ventaja de que su acción puede acabar rápidamente por la administración por vía IV o IM de clorhidrato de nalorfina en dosis de 1 mg/kg IV para invertir el efecto del fentanilo en perros.

No es recomendable usarlo junto con barbitúricos, especialmente en cesáreas, ya que causa sedación del feto extrema o letal; se prefieren los anestésicos inhalados. Para evitar los efectos colaterales causados por el fentanilo se emplea sulfato de atropina (0.044 mg/kg) por vía SC, 15 min antes. En el cuadro 39-2 se presentan las dosis utilizadas en animales de laboratorio de la combinación de fentanilo y droperidol. En el cuadro 39-3 se indican vía de administración y valores de dosificación utilizados para anestesia general con dicha combinación.

Azaperona

La azaperona es un agente neuroléptico del grupo de las butirofenonas y su nombre químico es 4-fluoro-4-[4-(2-piridinil)-1-piprazinil]-butirofenona. Se encuentra en forma de polvo cristalino y es poco soluble en agua.

Farmacocinética

Después de administrarla vía IM su efecto comienza en 5-10 min. Es un fármaco de acción breve y casi atóxico; es rápidamente destoxificado y eliminado hasta un 13% por las heces. Se elimina de los tejidos en ~16 horas.

Cuadro 39-2. Dosis utilizadas en animales de laboratorio de la combinación de fentanilo (0.4 mg/ml) y droperidol (20 mg/ml)

Especie	Dosis (ml) vía IM	Equivalencia en mg/kg de ambos fármacos
Ratón	0.002-0.005	0.8-0.2
Rata	0.016-0.02	0.13
Gato	0.66-0.88	0.08
Conejo	0.22	0.15-0.17
Hámster	0.01-0.016	
Primates	0.0275-0.22	

Cuadro 39-3. Vía de administración y valores de dosificación utilizados para anestesia general con fentanilo-droperidol (presentación con 0.4 mg/ml de fentanilo y 20 mg/ml de droperidol)

Vía	Dosis	Procedimiento posterior
IM	1 ml/18.2 kg	Después de 10 min, se administra pentobarbital sódico (6.6 mg/kg por vía IV lenta y a efecto)
IV	1 ml/11.4-27.3 kg	A los 15 s se proporciona pentobarbital sódico (6.6 mg/kg por vía IV lenta y a efecto)

Indicaciones y dosis

Tiene efecto analgésico mínimo. Es muy útil en ungulados (cerdos) y está indicada en los siguientes casos:

- En dosis de 1.5-3 mg/kg por vía IM controla la agresividad; suprime la agresividad en cerdas contra los lechones y está indicada para reducir la excitación durante el parto.
- Reduce la agresividad en piaras con este problema, en dosis de 2.5 mg/kg por vía intramuscular.
- Es útil en el tratamiento del estrés; en condiciones de tensión, como ansiedad y nerviosismo, por cambio de instalaciones, dieta, introducción de nuevos animales, etc., la dosis es de 0.4-1.2 mg/kg vía IM. Esta dosis permite a los animales continuar deambulando y permanecer calmados.
- Como preanestésico en casos de cirugía mayor la dosis es de 2-4 mg/kg por vía intramuscular.
- Para cirugías menores, la dosis en cerdos adultos es de 4 mg/kg y de 8 mg/kg en lechones; los animales permanecen en posición recumbente y no son capaces de levantarse.
- Su efecto es prolongado, lo cual permite la aceptación e identificación por olores entre los animales. La dosis de 2 mg/kg se usa primariamente para el efecto de aceptación social. Los animales se acuestan y parecen somnolientos, pero se mueven si se les molesta.
- Es útil antes del transporte de cerdos para sacrificio en dosis de 40 mg/animal, pero al llegar al rastro debe respetarse un tiempo de retiro de 48 h. En lechones destetados se usan 40 mg/animal; en verracos se emplea 1 mg/kilogramo.
- Para derribo e inmovilización la dosis es de 5-10 mg/kg por vía intramuscular.

La sedación máxima se alcanza en un lapso de 5-15 min y se presenta excitación inicial y sedación posterior. La presión arterial se reduce, pero se estimula la respiración por reflejo; la intensidad con que se reduce la presión está relacionada con la dosis, y ocurre 5-10 min después de su administración. La frecuencia respiratoria se incrementa durante la sedación y se observa descenso de la $PaCO_2$. Se ha demostrado que previene la hipertermia maligna por halotano en cerdos.

Efectos adversos

En cerdos a los que se ha administrado azaperona puede presentarse salivación excesiva, hipotermia, sensibilidad al ruido, prolapso de pene y temblores. Después de administrarla vía IM en cerdos produce descenso de la presión arterial, y este efecto aparentemente se debe a que produce bloqueo adrenérgico alfa. Una desventaja de su uso para inmovilizar animales muy grandes es que se requieren grandes volúmenes del producto. En caballos, ocurre una leve hemólisis pasajera. Cuando se administra por vía IV en cerdos puede inducir excitación.

Interacciones

Tiene la propiedad de potenciar los efectos de los analgésicos e hipnóticos. Cuando se usa en combinación con metomidato (hipnótico) produce una condición semejante a la neuroleptoanalgesia en el cerdo. Enseguida se mencionan las dosificaciones posibles:

I. 2 mg/kg de azaperona por vía IM y 10-15 mg/kg de metomidato por vía IP.
II. 2.4 mg/kg de azaperona por vía IV; 10-30 min después, 2.5-5 mg/kg de metomidato por vía IV; con ello se producirá sedación profunda por un lapso de 1 h y permitirá inclusive practicar amputación de dedos y cesáreas, junto con un anestésico regional o local. Si es necesario prolongar la duración de la sedación, puede administrarse otra dosis de 1 mg/kg de metomidato por vía IV.
III. 0.8 mg/kg de azaperona y 3.5 mg/kg de metomidato; esta dosificación resulta útil en intervenciones quirúrgicas menores o para inducción de anestesia quirúrgica inhalada.
IV. En caso de requerirse anestesia general para intubación endotraqueal, se recomiendan 5 mg/kg de metomidato después de la azaperona.

En todos los casos puede ocurrir depresión respiratoria, aunque ésta no es comparable con la que causan los barbitúricos. En el animal medicado con azaperona, el metomidato debe administrarse lentamente para evitar excitación, aunque la experiencia de los autores con caballos indica lo contrario. También se ha encontrado útil la

combinación de 0.33 mg/kg de fentanilo con 10 mg/kg de azaperona. Se menciona que los efectos de la azaperona pueden ser antagonizados por 4-aminopiridina.

Tiempo de retiro

No existe información acerca de la tolerancia de residuos, y su tiempo de retiro no se ha establecido; pero al menos se debe esperar un tiempo de 48 horas.

Derivados del propanodiol

El grupo de los derivados del propanodiol comprende meprobamato y carisprodal.

Meprobamato

Su nombre químico es 2-metil-2-N-propil-3-propanodiol-dicarbonato. Es estable en medios alcalinos y ácidos, por lo que es resistente al pH de estómago e intestino. Se clasifica como tranquilizante menor y sus efectos centrales se parecen a los de una dosis baja de barbitúricos.

Farmacodinámica

Causa depresión de todas las motoneuronas de la médula espinal. Disminuye la transmisión de impulsos entre las neuronas de asociación (internunciales) y los haces espinotalámicos. Produce parálisis reversible de la musculatura voluntaria, sin afectar de manera significativa las funciones autonómicas. No interfiere en la conducción en nervios periféricos.

Indicaciones y dosis

Después de la dosificación VO, el efecto tranquilizante tarda en aparecer hasta 1 h y dura 5-6 horas.

Perros: la dosis terapéutica es de 100-400 mg cada 6-12 h por vía oral.

Cerdos: se ha informado que los cerdos se tornan irritables después de la administración del fármaco.

Otros: en primates, una dosis de 198 mg/kg ocasiona en 30 min un efecto calmante y hace más manejables a los animales. La recuperación tarda 5-6 h. Con dosis de 364-544 mg/kg ocurre parálisis flácida durante 7 h o más, en tanto que los ritmos respiratorio y cardiaco permanecen normales.

Agonistas adrenérgicos alfa$_2$

Dentro de este grupo están xilacina, detomidina, medetomidina y romifidina.

Farmacodinámica

Estos compuestos se unen a receptores adrenérgicos α_2 presinápticos en el SNC e inducen hiperpolarización e inhibición de la liberación de noradrenalina y dopamina. El efecto clínico de esta acción farmacológica es sedación, analgesia y relajación muscular. El núcleo cerúleo, localizado en la parte superior del tallo encefálico, es el sitio que participa de manera más importante en los efectos de los agentes agonistas adrenérgicos alfa.

Xilacina

El nombre químico de la xilacina es clorhidrato de 5, 6-dihidro-2-(2,6-xilidino)-(dimetil-fenilamina)-4H-1,3-tiacina. Es un cristal incoloro, con sabor agrio, soluble en agua y estable en solución. Tiene pH de 5.5.

Farmacodinámica

La xilacina estimula los receptores periféricos α_2 presinápticos, con lo que induce la liberación de noradrenalina. También induce un estímulo vagal vía central. Además de un efecto analgésico y sedante, la xilacina genera actividad relajante muscular por inhibición de la transmisión intraneuronal de impulsos. De hecho, con este fundamento se le ha usado en la terapéutica del tétanos.

A pesar de que tiene efectos similares a los de la morfina en algunos receptores, no causa excitación en gatos, caballos o bovinos.

Farmacocinética

Después de administrarse por vía IM se absorbe rápidamente pero su biodisponibilidad es incompleta. Al administrarse por vía IM en caballos tiene biodisponibilidad de 40-48%, en ovinos es de 17-73% y de 52-90% en perros. Cuando se administra por vía IV en el caballo, su efecto comienza en 1-2 min siempre y cuando se use el preparado al 10%. En perros y gatos a los que se les administra xilacina por vía IM o SC su efecto comienza en 10-15 min, o en 3-5 min por vía IV del preparado al 2%. La analgesia persiste hasta por 15-30 min, pero la sedación es de al menos 1-2 h. Se biotransforma en gran medida convirtiéndose hasta en 20 metabolitos. Sus vidas medias son de 23 min en la oveja, 50 min en el caballo, 36 min en la vaca y 30 min en el perro.

Indicaciones y dosis

Es un fármaco analgésico, sedante, no narcótico y relajante muscular. Estos efectos son mediados por depresión del SNC. Los animales presentan somnolencia. Debe evitarse estresar al animal durante la etapa de inducción, debido a que en tal caso no se produce una sedación

óptima. Cuando un animal se estresa puede parecer sedado y, sin embargo, escapar del operador en forma intempestiva. Un animal ligeramente sedado puede usar sus defensas eficazmente si es dañado o molestado. El fármaco puede administrarse por vía IV o IM. La inmovilización ocurre en 3-5 min después de la inyección por vía IV o 10-15 min después de la intramuscular.

Caballos: la analgesia visceral que produce en caballos es superior a la que se observa con butorfanol o pentazocina. La dosis es de 1.1 mg/kg vía IV o de 2.2 mg/kg vía IM. El animal debe permanecer quieto hasta que se logre el efecto deseado. Su efecto analgésico es comparable en potencia al de los narcóticos y es quizá la mejor opción para el alivio del dolor en el cólico equino junto con butorfanol y/o dipirona. Los procedimientos dolorosos no deben ejecutarse después de 30 min. Se debe evaluar la profundidad de la analgesia antes de iniciar cualquier proceso quirúrgico. Es de notarse que para lograr un gradiente de concentración adecuado entre la sangre y el SNC en caballos, se requiere un preparado al 10% y no al 2% como se utiliza en las demás especies. También se le ha usado como anestésico local inyectado epiduralmente en ponies, con efectos superiores a los de la lidocaína y con pocos o nulos efectos sobre la función motora.

Perros: la dosis es de 1.1 mg/kg por vía IV o de 1.1-2.2 mg/kg IM o SC. La dosis máxima no debe rebasar los 3 mg/kg. Como sedante la dosis es de 0.6 mg/kg por vía IV o IM (cuadro 39-4).

Gatos: la dosis es de 1.1 mg/kg IV o de 1.1-2.2 mg/kg por la vía IM o SC, para un efecto de 30 a 40 min (cuadro 39-5).

Bovinos: la dosis es de 0.05-0.15 mg/kg vía IV o de 0.10-0.33 mg/kg vía IM. Si se administra vía IM se necesita una aguja calibre 18-20. Los bovinos son extremadamente sensibles; al premedicar con atropina se previene la bradicardia y la hipersalivación, pero se genera timpanismo ya que la xilacina abate la motilidad ruminal. La xilacina no está aprobada por la FDA para usarse en bovinos.

Caprinos y ovinos: es de empleo delicado en estas especies; la dosis es de 0.05-0.10 mg/kg vía IV y puede diluirse en solución salina.

Efectos adversos

La xilacina altera el centro termorregulador y puede causar tanto hipotermia como hipertermia. Produce arritmias y bloqueo auriculoventricular de primero hasta segundo grado. Para evitar los efectos cardiacos en perros y gatos, debe administrarse atropina en dosis de 0.044 mg/kg en gatos y perros, y de 0.01 mg/kg en caballos seguida de la administración de un litro de aceite mineral por sonda nasoesofagogástrica para disminuir el íleo paralítico generado por la atropina. La aplicación inicial induce hipertensión leve pasajera, seguida de un efecto hipotensor también moderado, por lo que los autores la han descrito como agonista parcial de receptores adrenérgicos alfa, aunque lo anterior

Cuadro 39-4. Utilización de xilacina e interacciones en el perro

Fármaco	Dosis (mg/kg)	Vía	Duración del efecto (min)	Observaciones
Xilacina	0.33	IV	30-45	Mejor analgesia que con butorfanol-xilacina. Se
Morfina	0.55	IV		aplican los narcóticos15 min antes de la xilacina
Xilacina	0.33	IV	30-45	
Butorfanol	0.11	IV		Antagonizado con tolazolina
Xilacina	1.1	IM	67	
Ketamina	11			
Xilacina	1			Aumento de la demanda miocárdica de O_2
Ketamina	22	IM		Arritmias cardiacas
Atropina	0.04		32	No debe usarse en perros con reserva cardiaca disminuida
Xilacina	2.2			
Atropina	0.05	IM	43	
Acepromazina	0.5			Antagonismo con 4-aminopiridina y yohimbina
Xilacina	2.2	IM	30-60	
Atropina	0.05	IM		
Pentobarbital	28	IV		

Cuadro 39-5. Utilización de xilacina e interacciones en el gato

Fármaco	Dosis (mg/kg)	Vía	Duración del efecto (min)	Observaciones
Xilacina Ketamina	1.1 11-22	IV, IM	15-25 con dosis más baja de ketamina y 25-40 con dosis altas	Se previene el bloqueo cardiaco con atropina, 0.01 mg/kg. Causa menor depresión respiratoria y cardiovascular que la acepromazina. Como anestésico general puede usarse halotano, hidrato de cloral o tiopental
Xilacina Ketamina Atropina	1 25 0.1	IM	63	Prolonga la anestesia útil en comparación con la ketamina sola Vómito común
Xilacina Atropina Pentobarbital	2.2 0.05 63	IM IM IV	110 o más	Se reduce la dosis de barbitúrico

también se ha atribuido a un efecto de disminución del tono adrenérgico de origen central. La xilacina reduce el gasto cardiaco, sobre todo en becerros. Los efectos cardiovasculares son menos graves con la aplicación IM. La aplicación intraarterial, accidental de xilacina en caballos es a menudo letal, ya que induce convulsiones violentas que dejan secuelas neurológicas en muchos casos. En animales debilitados debe reducirse la dosis. En caso de administración intracarotídea, se recomienda anestesiar al paciente con tiopental y hacer un seguimiento de la anestesia con aplicación de gliceril-guayacol-éter e intubación para administrar oxígeno.

En perros y caballos una dosis alta puede inducir depresión respiratoria moderada. Los perros braquicefálicos son más susceptibles a desarrollar disnea. Disminuye los valores de insulina y aumenta la concentración de glucosa sanguínea. En algunas especies libera glucagon. Relaja el músculo retractor del pene, pero no produce parálisis flácida permanente como la acepromazina.

Los rumiantes son en extremo sensibles en comparación con otras especies, y sólo requieren 1/10 parte de la dosis para que se produzcan los mismos efectos que en caballos. Disminuye la producción de hormona antidiurética y produce poliuria. En bovinos produce hipersalivación. A veces puede ocurrir temblor muscular.

Contra lo esperado, ocasionalmente produce agresividad. Las reacciones súbitas del animal (particularmente por estimulación auditiva) pueden dañar al operador.

En perros, disminuye la presión del esfínter esofagogástrico provocando reflujo y vómito. En gatos se produce emesis. Se reduce en general la motilidad intestinal por bloqueo de la liberación de acetilcolina a partir de los plexos de Auerbach, aunque en caballos el efecto en el movimiento de colon e íleon parece ser de poca importancia clínica, aun en pacientes con cólico. En bovinos este efecto puede ser grave.

Es posible que el uso repetido de xilacina altere algunas funciones reproductivas, ya que se sabe que su administración reduce la liberación de hormona foliculoestimulante (FSH) poscoito en perras castradas y conejas.

Aumenta la producción de orina sin afectar sitios posrenales. En el perro, parece disminuir la presión uretral. Se incrementa la excreción de K^+ y Cl^- y disminuye la gravedad específica, probablemente por efecto de la dilución.

En vacas la actividad uterina parece estar mediada por receptores α_2, y la xilacina puede acelerar el parto; la yohimbina puede bloquear este efecto. En rumiantes se produce hipoxia e incremento de la $PaCO_2$, que se agrava con la postración, sobre todo en vacas con rumen repleto (sin ayuno). Hay salivación profusa por decremento de la deglución, y se presenta parálisis de los movimientos ruminales, sin aparente peligro para la evacuación de gases, pero disminuye la facilidad para respirar por presión diafragmática. En casos graves, se aconseja intubar para liberar el gas. Incrementa la presión uterina en vacas y puede llegar a producir parto prematuro. No obstante, en yeguas no se ha detectado dicho efecto.

Interacciones

La xilacina causa un efecto depresor aditivo al combinarse con tranquilizantes y barbitúricos; en tales casos, como precaución se reduce la dosis de xilacina en un margen de 71-26%. Existen diversos informes de antagonismo de la xilacina y sus combinaciones con otros fármacos.

Puede combinarse en la misma jeringa con acepromazina, butorfanol, hidrato de cloral y meperidina. El uso de xilacina con adrenalina y halotano puede producir arritmias ventriculares. La combinación de acepromazina con xilacina se considera segura, pero se ha demostrado que produce efectos hipotensores aditivos.

Cuadro 39-6. Utilización de xilacina e interacciones en el caballo

Fármaco	Dosis (mg/kg)	Vía	Duración del efecto (min)	Observaciones
Xilacina Atropina	1.1-2.2 0.01	IV, IM IM	30-40	Se previene el bloqueo cardiaco con atropina. Causa menor depresión respiratoria y cardiovascular que la acepromazina. Como anestésico general puede usarse halotano, hidrato de cloral o tiopental
Xilacina Ketamina	1.1 2.2	IV IM	16	Se observan bloqueos cardiacos. Se aplica ketamina 5 min después de la xilacina
Xilacina Butorfanol	1.1 0.1	IV IV	30	Excelente analgesia y sedación. Dar butorfanol 6 min después de la xilacina
Xilacina Ketamina Guaifenesina	0.55 2.2 0.1	IV	30-40	Se inicia con xilacina. Al obtener efecto se induce con cualesquiera de los dos. La mezcla de ketamina (1 mg/ml) en 5% de guaifenesina sirve para infusión continua, 1.1 mg/kg para inducción y 2.75 ml/kg/h para mantenimiento
Xilacina Diazepam Ketamina	1.1 0.22 2.2	IM IV IV	25-30	Aplicar diazepam y esperar efecto, luego xilacina y esperar; finalmente la ketamina
Xilacina Butorfanol Ketamina	1.1 0.1-0.2	IV	28	Mejor analgesia que con xilacina o ketamina solas
Xilacina Meperidina	0.66 1.1	IV		

En el cuadro 39-6 se resumen la utilización de xilacina y sus interacciones en el caballo, en el cuadro 39-7, en la vaca, y en el cuadro 39-8, en el cerdo.

Tiempo de retiro

En bovinos de carne el tiempo de retiro es de tres días. Aunque no se detecta xilacina en la leche a las 21 h, en el caso de ésta se recomienda un tiempo de retiro de al menos 48 horas.

Detomidina

Es un agonista adrenérgico α_2 que se encuentra en forma diluida. Es soluble en agua.

Farmacodinámica

Este fármaco tiene potencia 100 veces superior a la de la xilacina y es de duración más prolongada. Ello se debe a su gran afinidad por los receptores adrenérgicos alfa.

Cuadro 39-7. Utilización de xilacina e interacciones en la vaca

Fármaco	Dosis (mg/kg)	Vía	Duración del efecto (min)	Observaciones
Xilacina	0.05-0.5	IM	15-130	Antagonismo con doxopram y 4 aminopiridina. La aplicación por vía IV induce cambios cardiovasculares peligrosos
Xilacina Ketamina	0.1 6	IM IM	63	En becerros, se usan 0.01 y 5 mg/kg respectivamente. Se producen fuertes alteraciones cardiovasculares
Xilacina Ketamina Guaifenesina	0.1 mg/ml 0.1 mg/ml 50 mg/ml	IV	–	Inducción 0.5 ml/kg y mantenimiento 1.4 ml/kg/h

Cuadro 39-8. Utilización de xilacina e interacciones en el cerdo

Fármaco	Dosis (mg/kg)	Vía	Duración del efecto (min)	Observaciones
Xilacina Ketamina	1 10	IV	10-25	Aplicar el doble de la dosis cuando se use la vía IM
Xilacina Ketamina-zolazepam	1.1 6	IM	30-45	
Xilacina Ketamina Guaifenesina	1.1 mg/ml 1 mg/ml 50 mg/ml	IV		Inducción 1.25 ml/kg y mantenimiento 2.2 ml/kg/h

Tiene efectos adrenérgicos α_1 y α_2, de modo que eleva la presión arterial inicialmente y luego la reduce por debajo de la basal, debido a una estimulación vagal y al efecto persistente tipo α_2 en el SNC. Hay bradicardia refleja y a menudo se acompaña de bloqueo auriculoventricular pero menos marcada que con xilacina. Por lo general, este bloqueo no es de consecuencias, pero en equinos puede llegar a inducir hipotensión intensa e insuficiencia cardiaca aguda cuando existe un defecto de conducción grave.

Farmacocinética

Al administrarse por VO se absorbe bien, pero por lo general se administra parenteralmente. Se distribuye con rapidez en los tejidos, incluyendo cerebro; sufre metabolismo extenso y se elimina por la orina.

Indicaciones y dosis

Induce analgesia moderada útil para procedimientos no muy dolorosos; de ser necesario, debe utilizarse anestesia regional. Los efectos de la detomidina pueden equipararse a los de la xilacina.

Caballos: la dosis es de 40 µg/kg por vía IV; esa misma dosis puede aplicarse a bovinos, en los que existen menos estudios. Se han empleado dosis de hasta 80 µg/kg sin consecuencias importantes.

Como sedante y analgésico la dosis es de 0.2-0.4 mg/kg vía IV o IM; los efectos son evidentes a los 2-5 min. Con la dosis más baja se logran 30-90 min de sedación y 30-45 min de analgesia; con la dosis alta se logran 90-120 min de sedación y 45-75 min de analgesia. El animal debe permanecer quieto hasta que la detomidina empiece a surtir efecto.

Perros: se han utilizado dosis de 20-80 µg/kg por vía IV lenta.

Bovinos: como sedante y analgésico la dosis es de 30-60 µg/kg por vía IV o intramuscular.

Efectos adversos

Se ha comentado que los caballos bajo sedación con este agente pueden agredir de manera fácil y coordinada si se les provoca. Hay decremento de la presión intracraneal. La bradicardia se previene administrando atropina previamente; en caballos, la dosis es de 0.01 mg/kg junto con aceite mineral por sonda nasoesofagogástrica para prevenir la atonía intestinal. La decisión de administrar atropina debe estar basada en un electrocardiograma previo del paciente, o en el caso de una urgencia durante la sedación o cirugía. Los efectos cardiovasculares dependen de la dosis. La detomidina induce descenso del volumen corriente y la presión arterial de oxígeno de ~1 h de duración. Está contraindicada en caballos con bloqueo cardiaco, insuficiencia coronaria, enfermedades cerebrovasculares o respiratorias o insuficiencia renal.

En perros, la detomidina induce arritmias que en ocasiones son intensas. Inicialmente provoca aumento de la presión arterial seguido de bradicardia y bloqueo cardiaco.

En caballos, puede presentarse relajación de los cartílagos de los ollares y de los músculos laríngeos, lo que da lugar a un ruido respiratorio peculiar y decremento de la eliminación de moco por el aparato mucociliar. Se reduce la motilidad gastrointestinal, y por tanto, la detomidina puede servir en el cólico para aliviar la tensión de las paredes intestinales. A la xilacina y quizá a la detomidina se les puede considerar primeras opciones en casos de analgesia en cólico.

La inyección intraarterial accidental de detomidina produce muerte súbita; este efecto se da sobre todo con xilacina. A menudo se presentan convulsiones violentas y movimientos de carrera. Otros efectos son piloerección, debilidad, salivación, temblores musculares y prolapso peneano.

Interacciones

Se ha comentado que la dosificación de sulfonamidas con trimetoprim más detomidina puede resultar letal, debido a que produce arritmias.

En caso necesario, se puede recurrir a un antagonismo directo con yohimbina, tolazolina, idazoxano y atipamezol, que actúan de modo selectivo como antagonistas de receptores adrenérgicos alfa$_2$.

Clorhidrato de medetomidina

Es también un agonista adrenérgico α_2. Se le encuentra en forma de solución y es hidrosoluble. Químicamente es el clorhidrato de (±)-4-[1-(2,3 dimetilfenil)-etio]-1-H-imidazol-monohidrocloruro.

Farmacodinámica

Actúa sobre receptores adrenérgicos α_1. Los efectos farmacológicos de la medetomidina incluyen depresión del SNC (sedación), disminución de secreciones GI, vasoconstricción, bradicardia, depresión respiratoria, diuresis, hipotermia, analgesia, excelente relajación muscular, cianosis. Actúa también como ansiolítico.

Farmacocinética

Al administrarse por la vía IV o IM su efecto comienza en 5-15 min. Cuando se administra por vía SC la respuesta es variable, y no se recomienda esta vía. A mayor dosis mayor duración del efecto pero no mayor sedación.

Indicaciones y dosis

Está indicada como sedante y analgésico en procedimientos como exámenes clínicos (dentales) y cirugías menores que no requieren relajación muscular.

Perros: como sedante y analgésico la dosis es de 750 µg/m^2 de superficie corporal vía IV, o bien 1 mg/m^2 de superficie corporal vía intramuscular.

Perros, gatos, conejos y ratas: se ha usado la combinación de 20-40 µg/kg de medetomidina con 5 mg/kg de ketamina, o la misma dosis de medetomidina y 2 mg/kg de propofol para inducción y 165 µg/kg/min de propofol para mantenimiento.

Gatos: la información respecto a los efectos en esta especie es limitada, pero se menciona que como sedante y analgésico la dosis es de 80 µg/kg vía intramuscular.

Caballos: induce más ataxia que xilacina o detomidina, por lo que no se le usa con frecuencia en esta especie.

Cerdos: el efecto es superior con medetomidina (30-80 µg/kg vía IM) que con xilacina.

Efectos adversos

Está contraindicada en perros con insuficiencia cardiaca, trastornos respiratorios, insuficiencia hepática o renal, en choque, debilitados o con estrés por calor o frío o fatigados. En los perros bajo estrés se reducen los efectos de la medetomidina, por lo que se sugiere que el animal permanezca quieto y en un ambiente propicio. Si no se observa una respuesta adecuada no se recomienda volver a dosificar. Es de empleo delicado en animales muy jóvenes o geriátricos. No se recomienda administrarla a perras gestantes o pies de cría. Produce bradicardia, bloqueos AV, decremento de la respiración, hipotermia, diuresis, vómito, hiperglucemia y dolor en el sitio de inyección. Ocasionalmente produce sedación profunda y prolongada, o bien excitación contraria a lo esperado, hipersensibilidad, apnea y muerte debida a fallas en la circulación sanguínea. El perro tolera dosis hasta cinco veces mayores a la indicada por vía IM y hasta 10 veces mayores a la indicada por vía IV. Reduce el volumen respiratorio corriente (tidal) aún más que el isofluorano. Induce vómito y diuresis profusa con orina diluida.

Interacciones

Al administrarse junto con fentanilo, butorfanol o meperidina se potencia en grado notable la sedación y la analgesia producida por la medetomidina. La administración de atropina o glucopirrolato para el tratamiento de la bradicardia producida por la medetomidina produce taquicardia e hipertensión; no se recomienda su uso.

Derivados de la rauwolfia

Los principales derivados de la rauwolfia en medicina veterinaria son la reserpina y el metoserpato.

Reserpina

La reserpina se usó como agente antipsicótico en 1950, aunque rápidamente fue desplazada por los fenotiazínicos, que demostraron mayor eficacia y facilidad de administración, así como menor toxicidad. El alcaloide se obtiene a partir de los arbustos *Rauwolfia serpentina* y *R. vomitoria,* que crecen en India y África, respectivamente. Durante siglos se utilizó contra mordeduras de serpientes, en casos de cólera y como antihipertensor.

Farmacodinámica

Clínicamente, la reserpina comparte muchos de los efectos de los fenotiazínicos, así como sus efectos sobre la conducta y sus acciones extrapiramidales.

La reserpina reduce la concentración cerebral de serotonina, noradrenalina y dopamina casi a cero. Libera

dichas sustancias de sus sitios de almacenamiento neuronal, dejando a la neurona incapaz de restablecerlas durante algunos días o semanas.

Indicaciones y dosis

El efecto máximo se obtiene 2 h después de la administración y se mantiene durante 6 h aproximadamente.

PERROS: la dosis es de 9-18 mg/kg por VO y produce efectos satisfactorios hasta por 48 h. Inicialmente, se recomienda dividir la dosis en dos o tres. Después de su administración parenteral en el perro, produce hiperpnea, temblor muscular, excitación ligera y tranquilidad final. A dosis más altas, ocurre estupor.

GATOS: la dosis es de 9-18 mg/kg por VO y produce efectos satisfactorios hasta por 48 h. Inicialmente, se recomienda dividir la dosis en dos o tres. La conducta maniaca ocasionada por la morfina en los gatos puede evitarse administrando 2.5 mg/kg por vía IP de reserpina 24 h antes.

CABALLOS: la dosis es de 2-4 mg/kg VO. Produce un estado de indiferencia a los estímulos del medio.

Efectos adversos

La reserpina induce un estado de rigidez y acinesia (catalepsia). Asimismo, origina un efecto hipotérmico aparentemente debido a decremento de la serotonina en la región hipotalámica. También produce una marcada miosis en el gato y el perro, y relajación de la membrana nictitante. Induce bradicardia en el perro, como resultado de vasodilatación, y disminuye la frecuencia respiratoria. Puede ocasionar insuficiencia circulatoria debido a hipertrofia cardiaca y edema pulmonar. Los anestesistas recomiendan suspender el tratamiento con reserpina y otros derivados de rauwolfia por lo menos dos semanas antes de alguna cirugía.

El caballo es una especie muy sensible a los efectos de la reserpina. Una dosis parenteral de 5 mg puede producir cólicos violentos, aunque una dosis de 4 mg VO genera un efecto tranquilizante en el caballo pura sangre, sin causar cólico y que puede durar hasta semanas. De hecho, el médico dedicado a la clínica equina debe mantenerse alerta y considerar que el temperamento de un caballo puede alterarse lo suficiente para tornar problemático a un caballo "de buen temperamento".

Tiempo de retiro

Debido a que se elimina lentamente no se recomienda utilizarla en caballos de carrera.

Metoserpato

Su nombre químico es clorhidrato de metil-o-metil-18-epireserpato.

Farmacodinámica

Su mecanismo de acción aún no está bien esclarecido, aunque se sabe que produce una combinación de intensas alteraciones sensoriales e incapacidad para iniciar movimientos.

Indicaciones y dosis

AVES: como tranquilizante la dosis es de 568.5 mg/galón de agua de bebida o a razón de 0.015% (150 ppm). Se usa para controlar la histeria de las aves. No debe emplearse en ponedoras.

Tratamiento de la ansiedad por separación

Los fármacos más usados y apropiados para el tratamiento de los problemas de ansiedad son los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, los antidepresivos tricíclicos, las benzodiazepinas y las azapironas. El Clomicalm® es el único ansiolítico aprobado para uso en veterinaria. En el cuadro 39-9 se resumen los fármacos usados en el tratamiento de la ansiedad en perros y gatos que se administran por vía oral.

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina

Su efecto es facilitar la actividad de la serotonina. Deben administrarse diariamente durante el tratamiento. El inicio de su efecto es lento. Se metabolizan en hígado y se eliminan por vía renal. La dosis debe ajustarse en pacientes con daño hepático y renal. En gatos pueden usarse fluoxetina y paroxetina.

Fluoxetina

Generalmente se encuentra en forma de tabletas y cápsulas; también está disponible en forma líquida, pero debido a su sabor es rechazada por los gatos. Su metabolito principal es la norfluoxetina, la cual también es activa. No debe administrarse a gatos que estén siendo medicados con selegilina, debido a que se puede dar una interacción potencialmente letal. Entre sus efectos adversos se encuentran la inducción de vómito, sedación y cambios en el apetito.

Cuadro 39-9. Fármacos usados en el tratamiento de la ansiedad en perros y gatos por vía oral

Fármaco	Gatos	Perros
	Benzodiazepinas	
Alprazolam	0.124-0.24 mg/gato	0.02-1 mg/kg
Clorazepato	0.2-0.5 mg/kg cada 12-24 h	0.5-2 mg/kg cada 8-12 h
Diazepam	0.2-0.5 mg/kg	0.5-2 mg/kg
Oxazepam	0.2-0.5 mg/kg cada 12-24 h	0.2-05 mg/kg cada 12-24 h
	Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina	
Fluoxetina	0.5-1.5 mg/kg/día	1-1.5 mg/kg/día
Paroxetina	0.5-1 mg/kg/día	1-1.5 mg/kg/día
	Antidepresivos tricíclicos	
Clomipramina	0.3-1 mg/kg	2-3 mg/kg cada 12 h

Antidepresivos tricíclicos

La clomipramina tiene la desventaja de ser extremadamente amarga, por lo que al administrarla en forma de tabletas masticables debe procurarse enmascarar el sabor. No debe administrarse en pacientes que estén siendo medicados con selegilina.

Benzodiazepinas

Su mayor ventaja es que actúan rápidamente. No se requiere el uso de varias dosis para lograr su efecto ansiolítico. Entre sus efectos adversos se encuentran ataxia, sedación, aumento del apetito, excitación y alucinaciones. Los pacientes que han recibido benzodiazepinas por periodos prolongados con el tiempo se hacen adictos, por lo que necesitan un retiro gradual del medicamento.

Azapironas

Son agonistas de la serotonina. Solamente se encuentra disponible la buspirona, la cual no causa adicción. En gatos produce sedación media y los hace más amigables.

Combinaciones de ansiolíticos

En algunos casos la medicación de un solo ansiolítico no es adecuada. Por ejemplo, la combinación de ansiolíticos tricíclicos e inhibidores de la recaptación de serotonina produce un efecto rápido. La combinación de fármacos que alteran la acción de la serotonina debe hacerse cuidadosamente, debido a que puede desarrollarse taquifilaxia al fármaco.

Manejo de alteraciones nerviosas en perros y gatos

Las alteraciones neuronales (primarias o secundarias) generalmente son de curso crónico. La decisión sobre cuándo comenzar el tratamiento depende de la gravedad de los ataques, su evolución y los efectos adversos de los fármacos que se utilicen. En el cuadro 39-10 se presentan las causas de ataques en perros y gatos.

El signo más común de tumor cerebral son los ataques nerviosos, y su frecuencia sólo es un signo del daño. Se recomiendan la tomografía computarizada y la resonancia magnética en perros mayores de seis años que presentan ataques. Algunas razas tienen predisposición a enfermedades específicas. Por ejemplo, un perro bóxer de cuatro años de edad con ataques es más probable que tenga un tumor cerebral que una epilepsia primaria, mientras que en un perro pug lo más factible es que esto se deba a una encefalitis.

Fármacos para perros con alteraciones nerviosas (ataques)

Los fármacos usados para el tratamiento de ataques son el fenobarbital y el bromuro de potasio, ambos eficaces solos o en combinación. Actúan en los receptores GABA y son sinérgicos. El diazepam es útil en perros pero tiene vida media corta, mientras que el fenobarbital tiene vida media de 48 a 72 h. Se comienza con dosis de 2-4 mg/kg cada 12 h VO. Entre las ventajas del fenobarbital se encuentran su eficacia, disponibilidad, costo razonable, régimen de dosificación fácil y rapidez de inicio de su efecto; entre sus desventajas se encuentran que es un fármaco controlado, polifagia, sedación inicial, hepatotoxicidad, neutropenia, trombocitopenia, dermatitis necrolítica e interacciones con otros fármacos

Cuadro 39-10. Causas de ataques en perros y gatos

Mecanismo	Extracraneal	Intracraneal
Degenerativo		Enfermedad lisosómica
Anómalo		Hidrocéfalo
Metabólico	Enfermedad hepática, renal; hipocalcemia, hipoglucemia, hiperlipoproteinemia, hipoxia, hipernatremia, hiponatremia	
Nutricional	Deficiencia de tiamina	
Neoplásico		Tumor cerebral primario, tumor metastático
Inflamatorio		Encefalitis necrosante
Infeccioso		Viral, bacteriana, micótica (criptococosis, blastomicosis, histoplasmosis, coccidioidomicosis), protozoárica (toxoplasmosis, neosporosis), riquetsial (erliquiosis), parasitaria (dirofilaria)
Idiopático		Epilepsia primaria
Traumático		Craneal
Tóxico	Metales pesados, organofosforados, estricnina, metaldehído, etilenglicol	
Vascular		Encefalopatía isquémica felina, hemorragia (hipertensión), golpes

(p. ej., cimetidina, cloranfenicol, ketoconazol). Puede desarrollarse tolerancia al fenobarbital, lo que ocasiona que se requieran dosis mayores para mantener las mismas concentraciones plasmáticas, que deben ir de 15 a 45 µg/ml; concentraciones mayores a éstas se consideran hepatotóxicas. La concentración deseada puede calcularse con la siguiente ecuación: dosis actual × concentración deseada/concentración medida. La dosis requerida también se relaciona con la frecuencia de los ataques. El bromuro de potasio se ha usado con éxito en combinación con fenobarbital, aunque actualmente se usa solo. Tiene vida media que va de 24 a 46 días dependiendo del contenido de la sal en la dieta y la función renal. La dosis es de 25 a 40 mg/kg al día. Si se quiere alcanzar la $Cp_{máx}$ (100 a 300 mg/dl) rápidamente debe dosificarse a razón de 100 a 130 mg/kg/día/5 días y posteriormente mantener en 30 mg/kg. En casos de urgencia pueden administrarse 200 mg/kg tres veces al día. Entre sus ventajas se encuentra su eficacia, inocuidad para el hígado, costo razonable y el que no es un compuesto controlado. Entre sus desventajas se encuentra que produce polifagia, sedación, debilidad de miembros posteriores (particularmente cuando se combina con fenobarbital), irritación GI, hiperlipidemia, pancreatitis y bromodermia y que requiere de dietas que no varíen su contenido de sales. Cuando se decide comenzar un tratamiento con fenobarbital o bromuro de potasio o su combinación deben tenerse en cuenta los siguientes factores: si el perro es muy joven es recomendable comenzar el tratamiento con bromuro de potasio y sólo si es necesario utilizar el fenobarbital. En perros con ataques graves se recomienda comenzar con fenobarbital por vía intravenosa.

Manejo del estado epiléptico

El estado epiléptico es una urgencia que debe ser atendida con un protocolo. Existe una gran cantidad de fármacos que deben usarse de manera diferente. Un ejemplo de protocolo es el siguiente:

1. Establecer un acceso venoso.
2. Administrar 0.5 mg/kg de diazepam por VI; de no ser posible, hacerlo por vía rectal.
3. Colectar sangre y medir los valores de glucosa inmediatamente.
4. Medir la temperatura corporal.
5. Administrar glucosa cuando sus niveles bajen de 60 mg/dl.
6. Si no se obtiene respuesta con la primera dosis de diazepam se puede dar una segunda dosis. Es posible administrar fenobarbital por infusión IV en dosis de 12 a 16 mg/kg. Se comienza con dosis bolo de 4 a 6 mg/kg y después la dosis disminuye de 2 a 4 mg/kg. Su efecto comienza en 15 a 30 min. En gatos la dosis es de 2 a 4 mg/kg IV. La dosis de mantenimiento es de 2 mg/kg VO o intravenosa.
7. Si los ataques continúan se debe asegurar que no se trate de algún problema metabólico, como en el caso de daño hepático.

8. Puede usarse pentobarbital (1-3 mg/kg vía IV) hasta que se detengan los ataques. Se miden los gases sanguíneos para corroborar que no haya hipoventilación. Se intuba y ventila si es necesario.

Cuando los episodios de ataques no son debidamente controlados pueden administrarse felbamato, gabapentina, levatiracetan o zonisamida. En gatos también se pueden utilizar fenobarbital y bromuro de potasio junto con benzodiazepinas.

Felbamato

El tratamiento comienza con dosis de 15-20 mg/kg cada 8 h por VO; posteriormente la dosis aumenta a 15 mg/kg cada dos semanas hasta que los ataques se controlan. Pueden administrarse hasta 70 mg/kg cada 8 h. Entre sus ventajas están que no provoca sedación y su mecanismo de acción es diferente al de fenobarbital y bromuro de potasio. Su principal desventaja es que puede causar hepatotoxicosis y está contraindicado en perros con enfermedades hepáticas; aunque en esta especie no se ha informado anemia aplásica, sí existen tales informes en seres humanos.

Gabapentina

Se elimina por vía renal y es útil en perros con hepatotoxicosis. Se ha usado en perros en dosis de 25-60 mg/kg por VO dividida en tres o cuatro tomas. Se ha informado que causa sedación.

Han surgido otros fármacos, como la zonisamida (5-10 mg/kg/día) y el levetiracetam (7-25 mg/kg cada 8 h); del primero puede mencionarse que en algunos casos provoca sedación y ataxia.

40 Antagonistas adrenérgicos alfa

Este capítulo comprende:

Yohimbina

La yohimbina es un alcaloide indolalquilamina con peso molecular de 390.9 Da. Es termolábil y fotosensible.

Farmacodinámica

Es un antagonista adrenérgico alfa (principalmente α_2) que antagoniza los efectos de la xilacina. Por sí sola aumenta la frecuencia cardiaca y la presión arterial, estimula el SNC y tiene efectos antidiuréticos e hiperinsulinémicos. Bloquea las respuestas reflexológicas, lo que da lugar a hipotensión postural. Causa una congestión pudenda moderada en toros, que da la apariencia de excitación sexual. Su vitalidad al respecto es nula, aunque hasta el decenio de 1950 se creía que podía tener un efecto. En seres humanos su administración puede ser letal, es un delito y no produce los efectos de excitación que se le atribuyen popularmente.

Farmacocinética

El volumen aparente de distribución en caballos es de 2.5 L/kg y de 4.5 L/kg en perros. La depuración en caballos es de 35 ml/min/kg y de 30 ml/min/kg en el perro. La duración de su efecto es de dos horas.

Indicaciones y dosis

Se sabe que además es capaz de revertir los efectos de otros fármacos como amitraz, detomidina, medetomidina y romitidina. Los agentes antagonizados son:

- Xilacina
- Xilacina + atropina
- Xilacina + pentobarbital
- Xilacina + acepromazina
- Xilacina + ketamina
- Xilacina + tiopental

Perros: como antídoto de la xilacina la dosis es de 0.11 mg/kg por vía IV lenta.

Como antiemético la dosis es de 0.25-0.5 mg/kg cada 12 h por vía SC o intramuscular.

Gatos: como antiemético la dosis es de 0.25-0.5 mg/kg cada 12 h por vía SC o intramuscular.

Bovinos: como antídoto de la xilacina la dosis es de 0.125 mg/kg por vía intravenosa.

Equinos: como antídoto de la xilacina la dosis es de 0.075 mg/kg por vía intravenosa.

Efectos adversos

Puede causar excitación del SNC y salivación; los animales son capaces de sentir el dolor. Aumenta la frecuencia respiratoria y no se sabe de sus efectos en hembras gestantes. No anula los efectos de las catecolaminas sobre el corazón.

Tiempo de retiro

El tiempo de retiro para carne y leche de bovino es de siete días.

Tolazolina

Es un bloqueador adrenérgico alfa que se encuentra en forma de polvo cristalino; tiene sabor amargo y aroma suave. Es soluble en etanol y agua. Es fotosensible.

Farmacodinámica

Relaja el músculo liso, tiene efectos vasodilatadores periféricos y disminuye la resistencia periférica. Actúa sobre receptores α_1 y α_2. Su efecto comienza rápido pero es breve, por lo que generalmente se repite la dosis.

Farmacocinética

Después de administrarla vía IV se distribuye ampliamente. Tiene afinidad por hígado y riñón.

Indicaciones y dosis

Los agentes antagonizados son:

- Xilacina, detomidina, medetomidina, romitidina
- Xilacina + ketamina
- Xilacina + halotano
- Xilacina + butorfanol (en el perro)

Equinos: generalmente se administra en caballos adultos. La dosis para revertir los efectos de la xilacina es de 4 mg/kg por vía IV lenta (1 ml/s).

Perros y gatos: la dosis para revertir los efectos de la xilacina es de 4 mg/kg por vía IV lenta (1 ml/s).

Nota: no está aprobada para administrarse en animales de consumo, y los datos presentados se deben tomar sólo como referencia.

Bovinos: la dosis para revertir los efectos de la xilacina es de 2-4 mg/kg por vía intravenosa.

OVINOS Y CAPRINOS: la dosis para revertir los efectos de la xilacina es de 2-4 mg/kg por vía intravenosa.

Efectos adversos

No se debe administrar en caballos estresados, débiles, con enfermedades cardiacas, con hipovolemia o en choque. Se desconoce su seguridad en hembras gestantes, pies de cría o animales muy jóvenes.

En caballos produce taquicardia transitoria, vasodilatación periférica, piloerección, secreciones nasales y lagrimales. Cuando se administra en caballos sin que se haya aplicado xilacina antes, se produce hipermotilidad GI, flatulencias, defecación, diarrea, cólico, arritmias ventriculares.

Interacciones

Si se administra con adrenalina o noradrenalina disminuye la presión arterial, la cual aumenta después.

Tiempo de retiro

Para bovinos, caprinos y ovinos sería de 30 días.

Idazoxán 4-aminopiridina

Entre los agentes antagonizados están:

- Xilacina
- Xilacina + acepromazina
- Xilacina + atropina (en gatos)
- Xilacina + ketamina

Clorhidrato de atipamezol

Es un bloqueador adrenérgico α_2.

Farmacodinámica

Actúa en receptores adrenérgicos α_2 y por lo tanto bloquea el efecto de fármacos que actúan a este nivel, como medetomidina y xilacina.

Farmacocinética

Después de administrarlo por vía IM en perros la $Cp_{máx}$ se logra en 10 min. Se metaboliza en hígado y se elimina en orina.

Indicaciones y dosis

Sus efectos principales son reducir la sedación y la presión arterial, y aumentar las frecuencias cardiaca y respiratoria; disminuye el efecto analgésico de los agonistas adrenérgicos α_2.

PERROS: para el tratamiento de la intoxicación por amitraz la dosis es de 50 μg/kg vía IM. Para revertir los efectos de la medetomidina se administra el volumen equivalente a ésta.

Efectos adversos

No se recomienda administrarlo en animales muy débiles y en hembras gestantes, debido a que no se sabe de su seguridad. Puede producir vómito, diarrea, hipersalivación, excitación, comportamiento agresivo, dolor en el sitio de inyección, heces líquidas, entre otros.

Flumazenilo

Es un antagonista de las benzodiazepinas.

Farmacodinámica

Es un bloqueador competitivo de los receptores benzodiazepínicos en el SNC.

Farmacocinética

Se administra vía IV rápida. Se distribuye rápidamente y se metaboliza en el hígado.

Efectos adversos

No se debe usar en pacientes que estén recibiendo tratamiento crónico con benzodiazepinas, por ejemplo en casos de epilepsia o en pacientes con sobredosis por agentes tricíclicos. Es un fármaco teratógeno y no se recomienda durante la gestación.

Indicaciones y dosis

Resulta útil para tratar casos de sobredosis con benzodiazepinas y flunitrazepam.

PERROS Y GATOS: la dosis es de 2-5 mg/kg por vía intravenosa.

Clorhidrato de naloxona

Es un antagonista de los opiáceos. Es un polvo blanco con pKa de 7.9. Es soluble en agua y menos en alcohol; su pH es de 3-4.5. También se le conoce como clorhidrato de N-alilnoroximorfona.

Farmacodinámica

Se le considera un antagonista opiáceo puro y no tiene actividad analgésica. Se cree que se une a los receptores opioides mu, kappa y sigma y revierte los efectos de los opiáceos administrados en grandes dosis.

En perros no tiene efectos contra la apomorfina. Ejerce otras acciones, entre las que se encuentran las de incrementar las concentraciones de dopamina y antagonizar los efectos del GABA.

Farmacocinética

Su absorción por VO es mínima y se destruye rápidamente en el tubo GI, por lo que se requieren de dosis elevadas para obtener algún efecto. Si se administra por vía IV, su efecto comienza rápidamente (1-2 min), y por vía IM tarda 5 min. El efecto dura 45-90 min, pero puede prolongarse hasta por 3 h. Se distribuye con rapidez y se encuentran valores altos en cerebro, riñones, bazo, músculo esquelético, pulmón y corazón. Atraviesa la placenta. Se metaboliza en el hígado, principalmente por conjugación glucurónida, y se elimina en la orina.

Indicaciones y dosis

En medicina veterinaria se utiliza para revertir los efectos de los opiáceos.

Perros: para revertir los efectos de opioides la dosis es de 0.04 mg/kg por vía IV, IM o subcutánea.

Gatos: para revertir los efectos de opioides la dosis es de 0.05-0.1 mg/kg por vía intravenosa.

Equinos: para revertir los efectos de opioides la dosis es de 0.01-0.022 mg/kg por vía intravenosa.

Efectos adversos

Debe usarse con precaución en animales con problemas cardiacos o que estén bajo tratamiento crónico con narcóticos. No es teratógeno en animales.

Interacciones

Bloquea los efectos de butorfanol, pentazozina y nalbufina. El diluyente recomendado para la naloxona es agua estéril, pero puede administrarse en infusión IV con solución salina.

Clorhidrato de naltrexona

Es un fármaco sintético que actúa antagonizando los fármacos opiáceos. Se encuentra en forma de cristal y tiene sabor amargo. Es soluble en agua.

Farmacodinámica

Se une competitivamente a los receptores opiáceos que se encuentran en el sistema nervioso central.

Farmacocinética

Se metaboliza en el hígado y los compuestos resultantes siguen activos. Se elimina por vía renal.

Indicaciones y dosis

Es eficaz en el tratamiento de la euforia. Incrementa la concentración plasmática de hormona luteinizante, cortisol y ACTH. En perros con hipovolemia aumenta presión arterial, frecuencia cardiaca y contracción ventricular.

Perros: en el tratamiento de trastornos del comportamiento la dosis es de 0.4 mg/kg por vía intravenosa.

Efectos adversos

Está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática o hepatitis aguda. Con dosis alta produce embriotoxicosis.

Interacciones

Bloquea los efectos de butorfanol, pentazozina y nalbufina.

Clorhidrato de atipamezol

Es el mejor antagonista para neutralizar los efectos de los agonistas α_2, sobre todo en perros, en los que se requiere una dosis de 200 μg/kilogramo.

41 Relajantes musculares

Este capítulo comprende:

Introducción

Además del conocimiento de los nativos sudamericanos sobre las propiedades del curare, la primera administración de esta sustancia a animales en condiciones de laboratorio la hizo Sir Benjamin Brody en 1811; posteriormente Brody demostró que la respiración artificial mantenía vivo al animal. Después, en 1814, se aplicó curare a un burro, al que se mantuvo vivo por 4 h con respiración asistida por vía traqueal. El animal sobrevivió. En 1851, el fisiólogo Claude Bernard demostró que el efecto del curare ocurría a nivel de la placa neuromuscular. En 1942 y 1943 se utilizó curare en dos cirugías en el ser humano, con resultados aceptables. En 1951, Pickett empleó un preparado de curare en perros con respiración espontánea. Los resultados no fueron muy alentadores, pues no se sabía de la liberación de histamina que inducía este preparado en perros. En 1952, Hall utilizó suxametonio (succinilcolina) junto con respiración asistida, y más tarde se introdujo la galamina como parte del protocolo necesario para efectuar la anestesia balanceada. Para entonces ya se había logrado entender que los relajantes musculares no son analgésicos, ni pueden inducir narcosis. El resultado es que siempre se deben utilizar en el animal inconsciente (y no para inmovilizar) y junto con un sistema de analgesia eficaz. Además, nunca deben administrarse si no se dispone del equipo adecuado para ventilación asistida. El uso de los relajantes musculares sin observar estas reglas es una muestra de barbarie.

Clasificación de los relajantes musculares

Despolarizantes

Producen fasciculación muscular; su efecto se inicia súbita y rápidamente. Su acción no se invierte con anticolinesterasas, y los músculos tratados no reaccionan a otros estímulos.

No despolarizantes o competitivos

Los agentes no despolarizantes son derivados de la estructura del curare y son en extremo hidrófilos. No producen fasciculaciones musculares y su efecto se inicia con lentitud. Para que se logre ver el efecto clínico deben estar ocupados 80% de los receptores de acetilcolina en una masa muscular. El músculo relajado puede reaccionar a otros estímulos. Quizá ocurra facilitación postetánica, seguida de fatiga y depresión de la fasciculación muscular. Sus efectos son potenciados por anestésicos inhalados y iones Mg^{2+}. Su acción es reversible con anticolinesterasas. Si el músculo se estimula a nivel tetánico en repetidas ocasiones, la liberación de acetilcolina termina por desplazar al agente no despolarizante y se perderá su efecto. La acidosis aumenta la duración de éste.

Farmacodinámica

Los relajantes musculares reciben también el nombre de bloqueadores mioneurales. Estos fármacos interfieren en la transmisión en la unión neuromuscular, provocando relajación.

Indicaciones y dosis

Los relajantes despolarizantes y no despolarizantes no deben administrarse juntos, debido a que sus efectos se antagonizan. En veterinaria pueden utilizarse para facilitar la intubación endotraqueal durante la anestesia, en la endoscopia y en cirugías ortopédicas de fracturas óseas; facilitan la respiración y en el caso de los equinos disminuyen el movimiento durante la inducción. Permiten utilizar dosis más bajas de anestésicos. Sin embargo, *sólo* deben usarse cuando se tienen condiciones de quirófano adecuadas, y *sólo* en animales anestesiados.

Administración de los bloqueadores neuromusculares

Además de conocer las características farmacológicas de los relajantes musculares, para utilizarlos es necesario:

1. Disponer de equipo esencial: ventilador mecánico, equipo de monitoreo de constantes fisiológicas, estimulador eléctrico muscular (en tandas de 4-50 Hz para evitar entrar en un bloqueo de fase II; esta prueba sólo se hará bajo anestesia, pues es dolorosa). Se ensaya con el nervio facial, por debajo del arco cigomático o en el nervio peroneo, palpable en su cruce en la cresta lateral de la cabeza de la tibia. Se observa el movimiento del casco.
2. Contar con equipo de anestesia inhalada.
3. Nunca utilizar el bloqueador neuromuscular solo, ni antes que el tranquilizante o anestésico.
4. De preferencia, no administrar atropina como premedicación, pues acentúa la taquicardia.

Así mismo debe evaluarse al paciente con énfasis en los siguientes puntos:

- Funciones renal y hepática
- Edad (los animales jóvenes son más resistentes a atracurio y vecuronio)
- Temperatura del paciente (debe mantenerse constante. La hipotermia provoca un retraso en el inicio de la relajación)

Interacciones

Los antibióticos, como los aminoglucósidos y polimixinas, pueden aumentar peligrosamente la relajación. El metronidazol altera la biotransformación de los relajantes musculares. Los organofosforados y otros anticolinesterásicos disminuyen o modifican el efecto de los relajantes. Hay diuréticos que inducen hipopotasemia, aumentando el efecto de los relajantes; hiperpotasemia e hipernatremia incrementan la acción. Medios con acidosis aumentan el efecto, y la alcalosis lo reduce.

Fármacos despolarizantes

Los relajantes musculares despolarizantes tienen pequeñas moléculas flexibles (*leptocurares*) que se acoplan a los receptores de la placa motora y, como la acetilcolina, inducen despolarización de la célula muscular. A diferencia de la acetilcolina, el efecto no termina allí, y el receptor se mantiene ocupado y el músculo despolarizado. El fármaco se desplaza del receptor cuando los valores sanguíneos bajan (al ser biotransformado y excretado) y pasa a la sangre, donde es biotransformado mediante hidrólisis por las colinesterasas plasmáticas. La despolarización inicial causa espasmo muscular transitorio, que puede ser doloroso y es seguido de parálisis, la cual es rápida; la recuperación es espontánea.

Clorhidrato de suxametonio (succinilcolina)

Es un bloqueador neuromuscular despolarizante que se encuentra en forma de polvo cristalino inodoro, con pH aproximado de 4 y que es soluble en agua y alcohol. El éster dicolínico del ácido succínico es hidrolizado por la colinesterasa en colina y ácido succínico. Debido a que la colinesterasa se sintetiza en el hígado, los animales con daño hepático, caquéxicos o debilitados tendrán una sobrerreacción.

Farmacodinámica

Es un relajante muscular de duración ultracorta que se une a los receptores colinérgicos produciendo parálisis flácida.

Farmacocinética

Al administrarlo por vía IV comienza su efecto relajante en 0.5-1 min. Su rápido efecto se debe a que se difunde con prontitud y a que es hidrolizado de inmediato por las seudocolinesterasas en el sitio de acción. Con la inyección IM, el efecto comienza en 2-3 min y dura 10-30 min. El producto de la hidrólisis es succinilmonocolina y colina, las cuales se eliminan en la orina junto con la succinilcolina sin metabolizar. La succinilmonocolina es 20 veces menos activa que la succinilcolina.

Indicaciones y dosis

La succinilcolina está indicada para producir relajación muscular en procedimientos diagnósticos de corta duración, para facilitar la intubación endotraqueal y para reducir la intensidad de contracciones musculares.

Perros: la dosis es de 0.2 mg/kg vía IV, para una duración de 25-30 min. Si se incrementa la dosis o se usa en forma continua o se aplican tres o cuatro dosis, se tendrá el peligro de un bloqueo de fase II o doble, con consecuencias fatales y difíciles de revertir. Curiosamente, en estos casos (y en particular en el bloqueo de fase II) sí funcionan los anticolinesterásicos como la neostigmina. Sólo con la succinilcolina se presenta este fenómeno típico de los agentes no despolarizantes.

Gatos: la dosis es de 0.06 mg/kg por vía intravenosa.

Caballos: la dosis es de 0.088 mg/kg por vía IV e IM. Se recomienda no dar alimento 4-6 h antes de administrarla.

Efectos adversos

Los agentes despolarizantes causan fasciculaciones musculares, que pueden llegar a ser dolorosas (por referencia a la experiencia en seres humanos) con daño muscular que se manifiesta como incremento de K^+ sérico y alteraciones consecuentes de la función cardiaca. Sin embargo, en perros el uso prolongado de succinilcolina induce disminución del K^+ sérico. La succinilcolina aumenta la presión sistémica y altera el pulso, produciendo alteraciones de la función cardiaca de consecuencias poco relevantes para la homeostasis del animal. La succinilcolina tiene muchas desventajas en el caballo. La hipertensión que induce puede originar la rotura de aneurismas mesentéricos y lesiones a nivel cerebral, así como arritmias cardiacas por la liberación de K^+ muscular, y si no se ha sedado o utilizado anestesia, se presenta estrés relacionado con mayor liberación de adrenalina y una disposición más clara a las arritmias. La succinilcolina produce una inducción violenta. Con el equivalente a 3 ml se puede ver una contracción masiva del animal y su colapso, y se presentan fasciculaciones que en seres humanos se han interpretado como dolorosas y que pueden llegar a producir mioglobinemia. A menudo ocurren lesiones en el colapso.

Administrarlo solo, para movilización en procedimientos quirúrgicos (p. ej., castración), es inhumano y carente de ética, ya que el animal está sintiendo todo y no puede moverse. A menudo hay depresión respiratoria

con acidosis, que aunada al estrés y en ocasiones a choque neurógeno, induce la muerte. Se ha informado de reacciones parecidas a la hipertermia maligna en caballos que recibieron succinilcolina. Existen muchas alternativas en la farmacología moderna como para cometer un acto criminal con el uso exclusivo de succinilcolina en procedimientos dolorosos.

No tiene efectos analgésicos. Está contraindicada en pacientes con insuficiencia hepática grave, anemias crónicas, glaucoma, predisposición a hipertermia maligna, enfermedades pulmonares, renales, cardiovasculares y alteraciones metabólicas.

La succinilcolina exacerba los efectos de la hiperpotasemia y su administración debe ser cuidadosa en pacientes que estén recibiendo digitálicos o que presenten desbalances electrolíticos, debido al riesgo de arritmias. Atraviesa la placenta. Produce dolor muscular, liberación de histamina, hipertermia maligna, salivación excesiva, exantema, mioglobinemia/mioglobinuria y apnea. En suma, es preferible utilizar otro tipo de fármacos menos agresivos.

Interacciones

El uso de succinilcolina con halotano se ha relacionado con algunos casos de hipertermia maligna en el caballo, un síndrome letal que afecta tejidos contráctiles. Puede inducir bloqueos de fase II, con características de bloqueo por agentes no despolarizantes y que se prolonga más allá de la anestesia, haciendo difícil la convalecencia del animal. En este caso, no siempre puede revertirse el bloqueo con fármacos anticolinesterásicos. La neostigmina aumenta el efecto de la succinilcolina. Los efectos de agentes como la succinilcolina son potenciados por algunos anestésicos halogenados inhalables como el isofluorano y en condiciones de alcalosis respiratoria, hipotermia y por la presencia de iones Mg^{2+} (el sulfato de Mg^{2+} es relajante por sí solo). Sin embargo, el halotano, la acidosis y los relajantes no despolarizantes antagonizan su efecto.

No debe administrarse si antes se aplicaron organofosforados, antihelmínticos, inhibidores de la colinesterasa o procaína. Es compatible con la mayoría de las soluciones que se administran por vía IV. Furosemida, fenotiazinas, oxitocina, quinidina, bloqueadores adrenérgicos beta (propranolol), lidocaína, sales de magnesio e isofluorano potencian los efectos de la succinilcolina. El diazepam reduce la duración de su efecto.

La procaína compite por las seudocolinesterasas, y la ciclofosfamida disminuye la seudocolinesterasa plasmática, por lo que se prolongan los efectos de la succinilcolina. Al administrarse junto con anestésicos inhalados como ciclopropano, óxido nitroso y dietiléter incrementa el riesgo de arritmias cardiacas, apnea y paro sinusal.

Fármacos no despolarizantes

El *curare* es el compuesto progenitor derivado del árbol *Chondrodendron tomentosum*, y aunque todavía se le puede usar en el ser humano, en el perro induce la liberación de histamina y causa cambios graves en la presión arterial durante la anestesia; lo mismo ocurre con la D-tubocurarina (dimetiltubocurarina).

Los agentes no despolarizantes o *paquicurares* tienen una molécula muy grande y rígida. Son cuaternarios de amonio, y de ellos sólo la galamina puede cruzar la barrera hematoencefálica. A diferencia de los leptocurares, no producen despolarización, y al ocupar el receptor no permiten la acción de la acetilcolina; actúan también a nivel presináptico, produciendo un bloqueo de fase II y ocupando algunos receptores en el nervio. Ésta es una característica típica de los relajantes no despolarizantes, que consiste en la incapacidad del músculo de mantener la fuerza generada por un estímulo tetánico o tetanizante. El metronidazol altera la biotransformación de este tipo de relajantes musculares.

Existen otros fármacos como atracurio, mivacurio y doxacurio que si bien aún liberan histamina en el perro y el caballo, tienen efectos cardiovasculares apenas detectables.

Un subgrupo de los agentes no despolarizantes es el de los relajantes musculares de molécula esteroidea (pero sin efecto esteroideo), como el bromuro de pancuronio y el bromuro de vecuronio.

Galamina

Se le encuentra como triyoduro de galamina y es un relajante muscular cuya duración del efecto varía entre especies.

Farmacodinámica

Fue el primer relajante muscular sintético y tiene efecto atropínico a nivel posganglionar; induce taquicardia y quizá también tenga un efecto de bloqueo sobre receptores muscarínicos.

Farmacocinética

La acción de la galamina termina en la redistribución de los sitios de bloqueo en la placa neuromuscular a otros sitios receptores inespecíficos; así, la dosis repetida induce acumulación peligrosa y de difícil control, pues el compuesto se elimina por vía renal y muy lentamente.

Indicaciones y dosis

No debe administrarse en caso de insuficiencia renal.

PERROS: no induce liberación de histamina, y por tanto se le ha usado en esta especie. La dosis es de 1 mg/kg, con la cual produce relajación por 30 min. No se recomienda repetir la dosis. La galamina induce un efecto vagolítico prolongado de larga acción que, al igual que en el caso de los primeros agentes competitivos (no despolarizantes), es causado por la prolongada vida media del fármaco.

CABALLOS: la dosis inicial es de 1 mg/kg, la cual tiene un efecto de 20-25 minutos.

GATOS: la dosis inicial es de 1 mg/kg, con un efecto de 15-20 min; puede incrementarse en 0.2 mg/kilogramo.

OVINOS: la dosis es de 0.4 mg/kg, para una duración inicial de 2 horas.

CERDOS: la dosis es de 0.4 mg/kg, la cual tiene una duración inicial de 20 min; puede incrementarse en 0.2 mg/kilogramo.

Efectos adversos

La acción neta es un incremento de la presión arterial, que combinado con la taquicardia, induce notable aumento del sangrado. En caballos, los cambios cardiovasculares son muy graves y se prefieren otros fármacos.

Interacciones

En perros, al combinar la administración de galamina con halotano se compensa el efecto bradicárdico del anestésico con el taquicárdico de la galamina.

Bromuro de pancuronio

Es un esteroide bicuaternario sin actividad hormonal. Se considera un bloqueador neuromuscular sintético no despolarizante, que se encuentra en forma de polvo, es de color blanco, no tiene olor, tiene un sabor amargo y es muy soluble en alcohol.

Farmacodinámica

Se une a los receptores colinérgicos e inhibe los efectos de la acetilcolina. Es más potente que la tubocurarina. Tiene efecto mínimo en el sistema cardiovascular, e incrementa la frecuencia cardiaca; puede provocar la liberación de histamina.

Farmacocinética

El 35% se metaboliza y se excreta por la orina y el resto se elimina por la bilis. Aun sus metabolitos tienen efecto relajante. En pacientes con deficiencia hepática o renal la vida media se duplica.

Indicaciones y dosis

Aunque no causa liberación de histamina o cambios significativos en la presión sanguínea, puede producir taquicardia, en especial en perros y gatos como resultado de sus propiedades vagolíticas. Al administrarse por vía IV produce relajación muscular suficiente para la intubación endotraqueal, y este efecto dura 30-45 min (duración media).

PERROS: su efecto es muy rápido; en 2-3 min se presenta la relajación después de una dosis de 0.06 mg/kg por vía IV y su acción dura aproximadamente 30 minutos.

GATOS: la dosis recomendada es de 0.044-0.11 mg/kg por vía IV; la dosis más alta se aplica al principio y las dosis bajas en caso de que se requiera repetir.

CABALLOS: tiene efectos similares a los descritos anteriormente para el perro, con la diferencia de que es mucho menos potente en esta especie. Se requieren dosis de 0.12-0.18 mg/kg de pancuronio para producir 20 min de relajación. Con estas dosis, el procedimiento se hace costoso.

CERDOS: la dosis es de 0.11 mg/kg por vía intravenosa.

Efectos adversos

Induce liberación moderada de histamina, de pocas consecuencias clínicas. Debe utilizarse con precaución en pacientes con daño renal y hepático. Su efecto sobre el sistema cardiovascular es de tipo vagolítico, con incremento de la presión y el pulso, aunque menos que la galamina. No debe administrarse a animales obesos.

Los relajantes musculares deben administrarse con precaución en pacientes con miastenia grave. Produce hipersalivación, debilidad muscular y depresión respiratoria.

Interacciones

No debe mezclarse en la misma jeringa con barbitúricos, debido a que se forman precipitados. Los siguientes fármacos aumentan la actividad de los bloqueadores neuromusculares: aminoglucósidos, lincomicina, clindamicina, bacitracina, sulfato de Mg^{2+}, polimixina B, enflurano, isofluorano y halotano.

La succinilcolina acelera el inicio de acción del pancuronio. La teofilina inhibe o revierte los efectos del pancuronio. La azatioprina los revierte.

En perros, al administrarlo solo la dosis es de 0.1 mg/kg vía IV; cuando se administra con metoxifluorano la dosis es de 0.03 mg/kg vía IV, y de 0.06 mg/kg si se usa halotano.

Besilato de atracurio

Es un bloqueador neuromuscular no despolarizante, similar en estructura a metocurina y tubocurarina. Se encuentra en forma de polvo de color blanco-amarillo claro; es soluble en agua, alcohol y solución salina. Tiene pH de 3.2-3.6. Temperaturas mayores de 4°C favorecen su degradación.

Farmacodinámica

Se une competitivamente a receptores colinérgicos, inhibiendo el efecto de la acetilcolina. Es menos potente que el pancuronio. En caballos, el atracurio actúa con más potencia. Tiene efectos vagolíticos o simpaticolíticos.

Farmacocinética

Al administrarse por vía IV el bloqueo muscular se produce en 3-5 min. Su efecto depende de la dosis. Un estado de alcalosis disminuye el grado y duración del bloqueo, y ocurre lo contrario con la acidosis. Junto con una anestesia balanceada produce un efecto de hasta 20-35 min. Es un producto muy inestable que se destruye en el plasma, independientemente de la función hepática o renal (*efecto Hoffmann*). Por tanto, es el fármaco de elección para pacientes con insuficiencia renal, hepática o ambas.

Indicaciones y dosis

Tiene efectos cardiovasculares mínimos. Aunque estimula la liberación de histamina, se considera que lo hace en menor grado que tubocurarina o metocurina.

El atracurio está indicado para administrarse junto con un anestésico general para producir relajación muscular, lo cual facilita algunos procedimientos quirúrgicos, así como la ventilación y la intubación endotraqueal. Puede usarse en pacientes con insuficiencia hepática o renal, y al repetir la dosis su efecto no es acumulativo.

CABALLOS: una dosis de 0.05-0.1 mg/kg por vía IV induce relajación completa a los 5-9 min, con duración de 15-30 min; si se duplica la dosis a 0.2 mg/kg, se reduce el tiempo de inicio de la relajación a 2-3 min y la duración aumenta a 60 min. También se le ha aplicado por infusión continua, ya que no se acumula. La dosis se establece a efecto con el paciente ya anestesiado y utilizando obligadamente una bomba de infusión continua. Por este método la dosis es de 0.18 mg/kg/h. En contraste, la recuperación no depende de la dosis, dado el efecto Hoffman de autodegradación, de manera que al suspender la infusión o al final del efecto de relajación especificado, independientemente de las dosis adicionales, los pacientes se recuperan con rapidez. Por ejemplo, en el caballo en 15-20 min se logra el tono muscular completo.

PERROS Y GATOS: la dosis es de 0.22 mg/kg vía IV; inicialmente se administra 1/10 o 1/6 de la dosis y 5 min después se da el resto junto con un sedante o hipnótico.

Efectos adversos

Induce liberación de histamina, tanto en el perro como en el caballo, pero su efecto cardiovascular es mínimo; sin embargo, debe tenerse precaución en perros inmunorreactivos-hiperreactivos o en caso de asma. No tiene efectos analgésicos, sedantes o anestésicos. Otros efectos son hipotensión, vasodilatación, bradicardia, taquicardia, disnea, broncoespasmo y laringoespasmo, urticaria y dolor en el sitio de inyección.

Interacciones

Los siguientes fármacos potencian el efecto del atracurio: aminoglucósidos, lincomicina, clindamicina, bacitracina, polimixina B, sulfato de magnesio, enfluorano, isofluorano y halotano. La furosemida puede incrementar o disminuir los efectos de los bloqueadores neuromusculares. La succinilcolina acelera el inicio del efecto del atracurio. Teofilina o fenitoína pueden inhibir este efecto. Es compatible con la mayoría de las soluciones que se administran por vía IV. No debe combinarse en la misma jeringa con fármacos alcalinos como los barbitúricos, debido a que se produce precipitación.

Al administrarse con algún anestésico inhalado, típicamente halotano, se obtienen relajaciones musculares completas de hasta 40-45 minutos.

Bromuro de vecuronio

Es un derivado químico del pancuronio, pero su acción farmacológica difiere. Es inestable, y una vez hecha la dilución debe utilizarse toda.

Farmacocinética

Casi no se biotransforma, y se elimina por vía biliar. Se puede dar a animales con insuficiencia renal.

Indicaciones y dosis

No se acumula; es más específico de la placa neuromuscular y su duración es más breve. No altera la estabilidad cardiovascular, incluso en dosis altas, y al parecer no libera histamina. Una dosis de 0.1 mg/kg tienen duración aproximada de 20 min; con halotano ésta es de 25 minutos.

PERROS: se ha infundido en una dosis inicial de 0.1 mg/kg, y posteriormente se administra una dosis de mantenimiento de 0.01 mg/kg/hora.

CABALLOS: se ha usado de manera experimental, pero aún no se ha incorporado a la clínica.

OVINOS: la dosis inicial es de 0.4 mg/kg, y puede irse incrementando en 0.1 mg/kilogramo.

Clorhidrato de mivacurio

Tiene vida media muy corta y por ende un efecto clínico de relajación muscular muy breve. A pesar de su corta duración, se ha logrado antagonizarlo con fármacos anticolinesterásicos. Es levemente más potente que el atracurio, no se acumula y puede administrarse por infusión.

PERROS Y GATOS: 0.3 mg/kg por vía IV lenta.

Cloruro de alcuronio

Es un relajante muscular sintético derivado del alcaloide toxiferina del curare. Se excreta por el riñón, por lo que en pacientes insuficientes resulta muy peligroso su uso.

Indicaciones y dosis

PERROS: su acción es muy prolongada y no libera histamina. Tiene poco efecto cardiovascular.

Una sola dosis de 0.1 mg/kg induce relajación por 70 min sin otro agente anestésico, o bien por 112 min si se le combina con halotano. Aún son escasos los informes de su uso.

Dantroleno sódico

Es un ácido débil con pKa de 7.5 y se encuentra en forma de polvo; no tiene olor ni sabor y es poco soluble en agua. Se hidroliza rápidamente en solución y es fotosensible.

Farmacodinámica

Su efecto es directo sobre el músculo y se cree que interfiere en la liberación de Ca^{2+} del retículo sarcoplásmico.

Farmacocinética

La biodisponibilidad en el caballo es de 39% cuando se administra por vía intragástrica; se absorbe rápidamente y alcanza su concentración máxima en 1½ h. Se une en gran proporción a proteínas plasmáticas (principalmente albúmina). En el caballo tiene $T_{1/2}$ de 2 h. Se metaboliza en el hígado, y los productos resultantes se eliminan en la orina. Sólo 1% de la dosis no se metaboliza y se elimina como el producto original en bilis y orina.

Indicaciones y dosis

Se utiliza para la prevención y el tratamiento de la hipertermia maligna, para el tratamiento de la obstrucción uretral en perros y gatos, para la prevención y el tratamiento de la miositis equina posanestésica y para el tratamiento del estrés porcino.

PERROS: para el tratamiento de la obstrucción uretral la dosis es de 1-5 mg/kg cada 8 h por vía oral.

GATOS: para el tratamiento de la obstrucción uretral la dosis es de 0.5-2 mg/kg cada 8 h por vía oral.

CABALLOS: para el tratamiento de la rabdomiólisis aguda la dosis es de 15-25 mg/kg por vía IV lenta, y como preventivo la dosis es de 2 mg/kg/día por VO. Para la prevención de la miositis posanestésica la dosis es de 10 mg/kg por VO administrada 1½ h antes de la anestesia. Con esta dosis se logran concentraciones terapéuticas durante la cirugía y hasta 2 h después.

CERDOS: para la prevención de la hipertermia maligna la dosis es de 3.5 mg/kg por vía intravenosa.

Efectos adversos

Es hepatotóxico y debe usarse con cuidado en pacientes con insuficiencia hepática, cardiaca o pulmonar. No se ha establecido su seguridad durante la gestación. Produce sedación, dolor de cabeza, náuseas, vómito, hipotensión y aumento de la frecuencia de micción.

Interacciones

La warfarina desplaza al dantroleno de sus sitios de unión en las proteínas plasmáticas.

Metocarbamol

Es un relajante muscular que se encuentra en forma de polvo, es soluble en agua y tiene pH de 4-5.

Farmacodinámica

Su mecanismo de acción no se conoce con exactitud, pero se cree que actúa a nivel central produciendo depresión y sedación. No actúa directamente en músculo estriado o fibras nerviosas.

Farmacocinética

En caballos la depuración plasmática está relacionada con la dosis administrada por vía IV; p. ej., con dosis altas la depuración es baja. La vida media en el caballo es de 60-70 min. La guaifenesina es un metabolito menor del metocarbamol, pero debido a su baja concentración, probablemente no tenga efecto.

Indicaciones y dosis

Perros: está indicada para el tratamiento de inflamaciones agudas y traumatismos en el músculo esquelético; reduce los espasmos musculares; la dosis es de 44 mg/kg vía IV; para controlar los efectos de estricnina y tétanos la dosis es de 55-220 mg/kg vía IV. Por VO la dosis es de 132 mg/kg/día dividida en tres tomas. Para la relajación muscular en problemas de discos intervertebrales la dosis es de 15-20 mg/kg por vía oral.

Gatos: está indicada para el tratamiento de inflamaciones agudas y traumatismos en el músculo esquelético; reduce los espasmos musculares; la dosis es de 44 mg/kg vía IV; para controlar los efectos de estricnina y tétanos la dosis es de 55-220 mg/kg vía IV. Por VO la dosis inicial es de 132 mg/kg/día dividida en dos o tres tomas.

Bovinos: para el tratamiento de la hiperactividad la dosis es de 110 mg/kg por vía intravenosa.

Caballos: está indicada para el tratamiento de inflamaciones agudas y traumatismos en el músculo esquelético; reduce los espasmos musculares; la dosis es de 22 mg/kg por vía intravenosa.

Efectos adversos

Se desconocen los efectos de su uso durante la gestación. No debe administrarse por vía SC y no debe extravasarse. Puede producir sedación, salivación, emesis, letargo, debilidad y ataxia en perros y gatos. No se recomienda administrarlo en animales de trabajo. En caso de sobredosis se recomienda vaciar el estómago.

Interacciones

No debe administrarse con depresores del SNC, debido a que el efecto se potencia.

Antagonistas de los relajantes musculares (anticolinesterásicos)

Los anticolinesterásicos inhiben la hidrólisis de la acetilcolina por las colinesterasas con lo que la acetilcolina se acumula, haciéndola más biodisponible para competir por los receptores en la placa neuromuscular y permitiendo que tenga un efecto prolongado. Los anticolinesterásicos revierten los efectos de los relajantes musculares no despolarizantes. Este tipo de fármacos se utiliza para antagonizar el bloqueo neuromuscular de los relajantes musculares y se recomiendan sólo cuando se está recobrando la actividad muscular determinada por la estimulación nerviosa. Signos clínicos como los movimientos diafragmáticos pueden usarse como indicativos del retorno de la actividad muscular.

Indicaciones y dosis

Los fármacos de este grupo se utilizan principalmente para el diagnóstico confirmativo de la miastenia grave, la cual es una enfermedad congénita o adquirida. En la primera se debe a una deficiencia de la cantidad de receptores para acetilcolina en la membrana postsináptica. La forma adquirida se debe a un trastorno inmunitario de anticuerpos que actúan contra receptores nicotínicos en el músculo esquelético. Dicha enfermedad se caracteriza por una debilidad muscular que se exacerba con el ejercicio y disminuye con el descanso. En estos animales es común observar megaesófago.

Efectos adversos

Pueden provocar salivación excesiva, bradicardia, vómito y diarrea.

Tratamiento de los efectos adversos

Para el tratamiento de estos efectos en cualquier especie se administra glucopirronio, en dosis de 10 µg/kg, o atropina, en dosis de 44 µg/kilogramo.

Edrofonio

Se clasifica como antimiasténico y es un inhibidor de la colinesterasa de corta duración.

Farmacodinámica

Causa efectos colinérgicos al inhibir el metabolismo de la acetilcolina.

Indicaciones y dosis

Generalmente se utiliza sólo con fines diagnósticos (p. ej., en casos de miastenia grave) debido a que su efecto se inicia con rapidez y es en extremo breve, aunque puede ser útil para revertir el efecto de agentes bloqueadores musculares no despolarizantes (p. ej., pancuronio) y para tratar el envenenamiento con curare.

No se debe dejar sin vigilancia y seguimiento estrecho la recuperación de los animales de un procedimiento anestésico, sobre todo si se usaron relajantes musculares.

Caballos: se prefiere sobre la neostigmina, dado que sus efectos muscarínicos son menores que los de ésta (que incluyen bradicardia, hipotensión, salivación, flatulencia, diarrea) y tiene una acción más rápida. La dosis es de 0.5-1 mg/kg por vía IV lenta aplicado en no menos de 1 min. Si es necesario, se pueden dar dosis adicionales de 0.25 mg/kilogramo.

Bovinos, ovinos y cerdos: 0.5-1 mg/kg vía IV lenta y repetir a los 5 min si es necesario.

Perros: la dosis de edrofonio es de 0.1 a 0.2 mg/kg. Es claro que el uso de este fármaco es secundario al mantenimiento de una ventilación adecuada y un tratamiento de sostén completo.

Gatos: se mencionan dosis de 0.5 hasta 2.5 mg por vía IV lenta.

Efectos adversos

Debido a su acción breve, los efectos son mínimos; sólo pueden llegar a ser adversos con sobredosis y en tal caso podrían consistir en reacciones colinérgicas como bradicardia, constricción pupilar, laringoespasmo, constricción bronquial, náuseas, vómito, diarrea y debilidad muscular.

Interacciones

En caso de sobredosis se administra atropina. Las propiedades anticolinérgicas de procainamida y quinidina antagonizan los efectos colinérgicos del edofronio.

Neostigmina

Es un bloqueador neuromuscular no despolarizante utilizado para el tratamiento de la miastenia grave.

Farmacocinética

Después de administrarse por vía IV su efecto se observa en 2 min y dura al menos 30 minutos.

Indicaciones y dosis

Perros: se puede utilizar a razón de 0.01- 0.1 mg/kg. Sin embargo, la respuesta varía entre pacientes y aun en un mismo animal entre procedimientos quirúrgicos. Para el tratamiento de la miastenia grave se administran 0.5 mg/kg cada 8 h y se reduce la dosis conforme a la evolución del paciente.

Gatos: la dosis es de 0.1 mg/kg y se repite a los 5 min si es necesario.

Caballos: no debe utilizarse atropina para revertir los efectos de la neostigmina.

Cerdos y ovinos: 0.05 mg/kg por vía IV y repetir a los 5 min si es necesario.

Interacciones

Se administra con un agente antimuscarínico como atropina (0.04 mg/kg) o glucopirrolato (0.01 mg/kg).

Piridostigmina

Perros: para el tratamiento de la miastenia grave se administran 2 mg/kg cada 8 h y se reduce la dosis conforme a la evolución del paciente.

Relajantes de músculo liso

Fumarato de aminopropazina

Es un derivado de la fenotiazina que se encuentra en forma de polvo. Es soluble en agua, fotosensible y termolábil.

Farmacodinámica

Provoca relajación de músculo liso y reduce las contracciones en el tubo GI y en los tejidos respiratorios.

Indicaciones y dosis

Está indicado para reducir las contracciones de músculo liso, como las que se producen por problemas de urolitiasis. Se recomienda que los animales estén en ayuno.

Perros y gatos: la dosis es de 2.2-4.4 mg/kg por vía IM o intravenosa.

Caballos: la dosis es de 0.55 mg/kg por la vía IM o intravenosa.

Efectos adversos

No se recomienda la vía IV en animales con antecedentes de enfermedades cardiacas, renales o hepáticas. Es muy irritante y debe administrarse por la vía IM profunda y nunca por vía subcutánea.

Interacciones

No debe administrarse junto con organofosforados. Los fármacos depresores del SNC, como los barbitúricos, producen un efecto aditivo y profundizan la sedación. Los antiácidos y antidiarreicos, como caolín/pectina, disminuyen su absorción por vía oral.

Si se administra adrenalina provoca vasodilatación e incremento de la frecuencia cardiaca. La procaína potencia el efecto de las fenotiazinas y es muy probable que también el de la aminopropazina.



42 Anestesia local

Este capítulo comprende:

- **Conceptos generales**
  - Clasificación química
  - Características deseables de un anestésico local
  - Farmacodinámica
  - Farmacocinética
  - Indicaciones y dosis
  - Vías de administración de los principales fármacos utilizados para producir anestesia local
  - Efectos adversos
  - Interacciones
  - Características individuales de los anestésicos locales
- **Procaína**
  - Farmacocinética
  - Indicaciones y dosis
  - Efectos adversos
  - Interacciones
  - Tiempo de retiro
- **Bupivacaína**
  - Farmacocinética
  - Indicaciones y dosis
  - Efectos adversos
  - Interacciones
- **Lidocaína**
  - Farmacocinética
  - Indicaciones
  - Efectos adversos
  - Interacciones
  - Tiempo de retiro
- **Mepivacaína**
  - Farmacocinética
  - Indicaciones y dosis
  - Tiempo de retiro
- **Tetracaína**

Conceptos generales

Los anestésicos locales son sustancias que actúan de manera directa sobre los nervios sensoriales y motores para producir pérdida de la sensibilidad localizada y temporal, así como de la capacidad motora. Aunque semánticamente es posible asignar otros significados a estas expresiones, en este texto se usará la expresión "anestesia local" para describir la pérdida localizada de la sensibilidad, sin acción en el sistema nervioso central.

La anestesia local se empleó por primera vez a principios del siglo XIX, época en que se inició el uso de la cocaína para fines científicos de analgesia. La cocaína es un alcaloide obtenido de *Erythroxylon coca* (un arbusto sudamericano). Fue sustituida posteriormente por la procaína, que Eiuhorn sintetizó en 1905. A la procaína se sumó posteriormente la lidocaína o xilocaína, aislada en 1943 por Löfgren.

Se considera que la analgesia local no constituye la elección ideal para los procedimientos quirúrgicos rutinarios, en parte porque los pacientes no cooperan en el procedimiento y porque las técnicas de analgesia local no están muy difundidas. Por añadidura, el mal uso de estos anestésicos puede originar toxicosis al absorberse rápidamente o al ingresar de modo accidental al torrente circulatorio, o si se inyectan por vía intravenosa.

Generalmente, la anestesia local se logra con el bloqueo de fibras sensoriales y motoras; sin embargo, en las anestesias paravertebrales y epidural, se comprueba que también se han bloqueado las fibras del SNA de la región. Este bloqueo puede ocasionar hipotensión intensa, así como bradicardia, sobre todo en los casos de sobredosificación.

El bloqueo que producen los anestésicos locales es reversible. La pérdida del efecto anestésico depende del tiempo requerido por el organismo para retirar el fármaco del sitio, lo que incluye el tiempo que se necesita para metabolizarlos *in situ* y retirarlos por difusión a vasos sanguíneos y linfáticos.

Clasificación química

Existen dos grupos de anestésicos locales:

- *Derivados éster:* procaína, tetracaína, clorprocaína
- *Derivados amida:* lidocaína, bupivacaína, mepivacaína

La mayoría de los anestésicos locales tienen estrechas relaciones químicas de grupo, pero en ambos casos comparten el hecho de que tienen una porción lipófila y otra hidrófila, unidas por una cadena de carbohidrato. Algunos anestésicos locales son por completo liposolubles y carecen de la porción hidrófila, como la benzocaína. Se ha observado que la separación entre las porciones lipófila e hidrófila, que se estima fluctúa entre 6 y 9', tiene un cometido importante en la producción de la anestesia. Incluso algunos antihistamínicos, anticolinérgicos y otros fármacos que tienen grupos funcionales con la mencionada distancia interatómica poseen un efecto analgésico local débil. De cualquier manera, se requiere la porción hidrófila para la dilución del fármaco y la porción lipófila para el efecto en la membrana fosfolipídica de los axones.

Además de los problemas inherentes de acceso al sitio de acción por barreras como pus, tejido fibroso y otros, los anestésicos locales tienen dificultad para actuar en tejidos infectados, debido al pH ácido que se genera en éstos. La mayoría de los anestésicos requieren un pH alcalino para lograr su efecto analgésico local máximo. Esto puede inferirse de la necesidad del grupo lipófilo de evitar la ionización y continuar liposoluble para tener efecto. En un pH ácido, la alta concentración de hidrogeniones ioniza más fácilmente la amina terciaria al aceptar H^+ en su molécula y originar así una menor liposolubilidad. Lo contrario, es decir, poca concentración de hidrogeniones (pH alcalino), disminuirá la proporción de moléculas ionizadas, de modo que el compuesto será más liposoluble y podrá llegar más fácilmente a las membranas de los axones o a los nodos de Ranvier.

Características deseables de un anestésico local

El anestésico local ideal deberá presentar las siguientes propiedades:

1. Baja toxicidad
2. Afinidad por el tejido nervioso local
3. Ausencia de efecto irritante
4. Efectos reversibles
5. Periodo de latencia breve (5-10 min)
6. Efecto analgésico prolongado (45-90 min)
7. Compatibilidad con vasoconstrictores (adrenalina)
8. Solubilidad en agua y estabilidad a la luz, el calor y aun en presencia de metales pesados, etcétera

Farmacodinámica

Los anestésicos locales se inyectan en el tejido que se desea insensibilizar o en el área donde hay un tronco nervioso, con lo que se logra la analgesia de una región mayor. No se inyecta dentro del nervio, pues esto sería en extremo doloroso y difícil de lograr. El analgésico local debe difundirse a través de grasa, tejidos conectivo y fibroso, grandes vasos sanguíneos, cicatrices, edema, hemorragia, etc., para llegar al tronco nervioso. Esta difusión es la causa del periodo de latencia entre la inyección y la presentación de la analgesia. Las fibras

nerviosas amielínicas delgadas tipo C (no recubiertas de células de Schwann) tendrán toda la superficie del axón para permitir la acción del analgésico local, mientras que las fibras mielínicas grandes tipo A requerirán mayor tiempo para bloquearse, pues el analgésico local sólo actúa en los nodos de Ranvier.

Al igual que la mayoría de los anestésicos, los locales guardan un riguroso orden de potencia respecto a su liposolubilidad, y esto se debe a que su efecto se produce en los axones nerviosos, que son estructuras con alto porcentaje de lípidos.

Además, se sabe que interfieren en el potencial de acción, evitando la despolarización axónica a consecuencia de un bloqueo de la permeabilidad de la membrana del axón al Na^+ extracelular. Por lo general, la inhibición del potencial de acción es más selectiva en ciertos nervios, y afecta las siguientes funciones autonómicas: dolor, frío, calor, tacto, presión, propiocepción (sentido de movimiento y posición corporal), tono y actividad del músculo esquelético.

Farmacocinética

Los compuestos derivados éster (procaína, clorprocaína, propoxicaína, tetracina, benzocaína y cocaína) son biotransformados por las seudocolinesterasas plasmáticas, que hidrolizan estos compuestos en el enlace éster. En el caso de los compuestos derivados amina (lidocaína, etidocaína, mepivacaína, prilocaína, bupivacaína), la biotransformación es hepática. La biotransformación es compleja y da lugar a una gran variedad de metabolitos, no todos identificados. La ruta más importante es la hidroxilación del núcleo aromático. Los metabolitos son aparentemente inocuos en animales sanos; empero, en las cardiopatías y las insuficiencias hepáticas o renales puede observarse un efecto antiarrítmico, así como la formación de metahemoglobina. Se eliminan por vía renal y se excreta la mayor parte en su forma biotransformada, excepto en el caso de la cocaína.

Indicaciones y dosis

Además de los procedimientos menores, en los que resulta obvia la utilidad de los anestésicos locales, estas sustancias se utilizan para procedimientos quirúrgicos en animales viejos y en pacientes que ofrecen graves riesgos quirúrgicos, debido a deficiencias en el funcionamiento hepático, renal, respiratorio o cardiovascular. En estos casos, es común inducir un estado de anestesia basal no apto para cirugía y posteriormente se aplican anestésicos locales para mejorar la pérdida de la sensibilidad y aumentar la relajación muscular.

En algunas ocasiones es aconsejable la administración conjunta de adrenalina o algún otro vasoconstrictor, como la noradrenalina, a fin de evitar que el anestésico se absorba con excesiva rapidez y se pierda la anestesia y se genere toxicosis. Con esta técnica se consigue que el efecto se prolongue y disminuyan las posibilidades de intoxicación. Es recomendable que al utilizar adrenalina no se sobrepasen concentraciones de 1:100 000 y 1:200 000. No se deben aplicar vasoconstrictores en la médula espinal, porque se puede generar isquemia local y daño neurológico a menudo permanente; esto aplica también para tejidos isquémicos en general.

Vías de administración de los principales fármacos utilizados para producir anestesia local

La aplicación de los agentes anestésicos locales en sitios estratégicos permite obtener analgesia en diversas regiones del organismo. A continuación se detallan algunas de las técnicas de analgesia local más comunes.

Superficial o tópica

La forma más común de analgesia superficial es la que se induce con cloruro de etilo, que por tener un punto de evaporación apenas superior a 17°C se evapora del sitio donde se aplica para disipar calor y enfriar el área. El frío reduce la sensibilidad de la piel. Este procedimiento es útil para cortes superficiales, para desbridar abscesos, etc. El cloruro de etilo puede inducir necrosis, en especial si se aplica a mucosas. Al calentarse la zona, puede haber dolor por lo que algunos preparados contienen benzocaína o butacaína, que evitan que el animal se lesione más al morder o lamer la herida.

Algunas mucosas pueden tratarse con anestésicos para reducir prurito, ardor, dolor u otra sensación de este tipo.

Para analgesia de la córnea es posible utilizar clorhidrato de proximetacaína, la cual se utiliza al 0.5%; bastan una o dos gotas para lograr magnífica analgesia de la córnea.

Infiltración

Es conveniente puntualizar que esta técnica es una de las más usuales y que puede ayudar al clínico en operaciones en que el sujeto tiene un alto riesgo quirúrgico. Así, se le utiliza en suturas superficiales, extirpación de defectos de la piel, biopsias cutáneas, cortes de cola, y combinada con neurolépticos o con neuroleptoanalgesia puede utilizarse en cesáreas, cistotomías, enterotomías, etc. De esta manera es posible evitar el uso de anestesia general en pacientes muy débiles o con toxemia. El área de infiltración debe estar bien delimitada para evitar el riesgo de dolor durante la cirugía.

La infiltración se aplica por vía SC. Se calcula que se debe administrar 1 ml/1 cm de incisión. Se utilizan agujas de 10 cm de largo y de calibre delgado (22-25).

La aguja se introduce casi paralela a la piel y el efecto se establece 5-10 min después. Si se desea lograr mejor analgesia puede utilizarse adrenalina (1:100 000). En términos generales, se prefiere que se exagere un poco la cantidad infiltrada y se recomiendan soluciones más diluidas, pues las concentradas se absorben rápidamente (ley de Fick), y por ende, son más tóxicas. Para la infiltración puede utilizarse clorprocaína al 0.5-3%; se hace en forma de abanico, insertando una aguja larga y haciéndola girar sobre el punto de inserción. De esta manera se empapa el área con el anestésico y se puede ir profundizando en la misma forma. Con esta técnica se concentra el anestésico en el área de incisión, y si se usa adrenalina se logra una magnífica isquemia, ideal para la cirugía.

La infiltración también puede hacerse alrededor de una de las extremidades, y en la pierna se obtienen excelentes resultados anestésicos, sobre todo si se aplica un torniquete cranealmente a la infiltración. En este caso no debe administrarse adrenalina o cualquier otro vasoconstrictor, pues induciría necrosis por isquemia excesiva.

La analgesia regional se logra al aplicar el analgésico local alrededor de la médula espinal o dentro de un plexo nervioso de importancia. En perros y gatos se logra inyectando el analgésico en el espacio epidural, entre la última vértebra lumbar y el hueso sacro. Este tipo de analgesia recibe el nombre de *analgesia epidural*, *bloqueo espinal* o *anestesia extradural*. Se utiliza cuando se considera muy peligrosa la anestesia general o cuando se requiere manipulación del abdomen posterior (uretra, recto, vulva, etc.). Obviamente, es útil en cesáreas, sola o combinada con anestesia basal. Debe utilizarse el analgésico en completa esterilidad, evitando, por la inclinación del animal, que escurra hacia el cerebro, pues esto ocasionaría paro respiratorio por bloqueo de los nervios frénicos. Además, el bloqueo simpático causa bradicardia, disminución del gasto cardiaco e hipotensión sanguínea. Es aconsejable tener disponibles los recursos adecuados para proporcionar respiración artificial. En general, se requieren pequeñas dosis para lograr analgesia regional, y dados los peligros relacionados con esta técnica, es recomendable introducir un catéter para facilitar la administración del anestésico. Las concentraciones y los volúmenes necesarios para un bloqueo inicial se muestran en el cuadro 42-1.

Cuadro 42-1. Concentraciones y volúmenes necesarios para un bloqueo inicial

Agentes	Concentración (%)	Volumen (ml)
Xilocaína	0.5 a 2	3 a 6
Clorprocaína	1 a 2	2 a 5
Bupivacaína	0.25 a 0.75	2 a 3
Etidocaína	0.25 a 1.5	2 a 3
Tetracaína	0.1 a 0.5	1 a 3
Procaína	2 a 4	3 a 6
Mepivacaína	0.5 a 1.5	2 a 4

Intravenosa

Se utiliza para analgesia de las extremidades, la cual se obtiene 5-10 min después de la administración IV. La técnica consiste en aplicar un torniquete craneal al sitio intravenoso de inyección por catéter del anestésico. La analgesia dura tanto como el torniquete se mantenga en ese sitio (no más de 90 min), pero se aconseja que no sea más de 20-30 min, pues esto inducirá toxicidad por exceso de analgésico local en sangre. Esta técnica no es muy usual en medicina veterinaria. Entre sus ventajas se cuenta que el campo operatorio tiene sangrado mínimo y que la intervención se puede llevar a cabo en animales que tienen el estómago lleno.

Del plexo braquial

Otro tipo de analgesia regional se logra por inyección sobre el plexo braquial en el perro. Está indicada en luxaciones, fracturas y en lesiones semejantes localizadas por debajo de la articulación del codo. La anestesia tarda más de 15 min en establecerse y se manifiesta por parálisis con duración aproximada de 1-2 horas.

Intrasinovial

Se administra también para aliviar el dolor producido por trastornos patológicos de las articulaciones y vainas tendinosas. Si la cavidad sinovial está distendida por la sinovia, primero se drena ésta y luego se inyecta el anestésico. La analgesia se produce 5-10 min después de la inyección y dura aproximadamente una hora. La inyección insensibiliza toda la cápsula sinovial, pero se desconoce si las terminaciones nerviosas de las capas cercanas a las cápsulas se bloquean.

Por conducción

Este tipo de analgesia se usa poco en pequeñas especies, pues existen muchos problemas inherentes a la sujeción del animal.

Epidural (extradural)

La anestesia epidural se refiere a la aplicación de un anestésico local en el espacio epidural, donde no se penetra a las meninges y se procura dejar el anestésico sobre la duramadre. Si se llega a penetrar las meninges, la anestesia recibe el nombre de intratecal; esto es, la inyección del anestésico se lleva a cabo a nivel subaracnoideo. Por lo lesivo del procedimiento, esta última anestesia no se recomienda en la mayor parte de los casos. Se supone que la anestesia local lograda por inyección

epidural bloquea los ganglios de la raíz dorsal, bloquea directamente los nervios de la membrana dural y por difusión los nervios distales de la membrana dural.

La anestesia epidural se presenta de manera rápida en rumiantes y más lentamente en perro, gato y caballo. La parálisis de los nervios motores es secundaria a la desensibilización que, dependiendo del preparado, dura de 1-2 horas.

En bovinos, la anestesia epidural puede ser anterior o posterior, dependiendo de si la administración se hace en un espacio entre la última vértebra lumbar y el sacro, o si se inyecta el anestésico entre el sacro y la primera vértebra coccígea o entre ésta y la segunda, respectivamente. Sin embargo, también se considera anestesia epidural anterior o posterior, dependiendo del volumen administrado. En general se prefiere que no se combine el anestésico con adrenalina (1:100 000), pues en tal caso el bloqueo dura demasiado y se causa postración del animal por bloqueo de las fibras motoras, lo que entorpece el procedimiento planeado.

Es común relacionar la anestesia epidural con la tranquilidad del animal. Debe procurarse una dosificación adecuada para evitar que el animal caiga; además, no se recomienda administrar junto con derivados fenotiazínicos (CDP, acepromazina) pues inducen hipotensión. Es necesario recordar que la sobredosis con anestésicos locales puede inducir excitación y graves alteraciones cardiovasculares, además de que pueden llegar a bloquearse los nervios espinales torácicos, con la consecuente dificultad respiratoria o incluso paro. Debe evitarse que el animal tenga la parte posterior de su cuerpo más elevada que la anterior si se planea utilizar grandes volúmenes de anestésico, en especial si está al 5% y complementado con adrenalina.

La aguja se dirige en un ángulo de 45° con respecto al plano horizontal y de manera caudal. Si se inyectan volúmenes superiores a los indicados, el caballo sentirá parálisis motora de los músculos abductores y se excitará, lo cual no sólo arruina el procedimiento quirúrgico sino que puede llegar a ser peligroso tanto para el paciente como para el médico.

En medicina humana, se ha recomendado la administración de meperidina (100 mg) o fentanilo (25 mg) inyectados epiduralmente para lograr analgesia en procedimientos obstétricos difíciles. No ocurre parálisis motora ni cambios cardiovasculares apreciables. Es posible que se utilice algo similar en medicina veterinaria para facilitar el parto y la manipulación obstétrica en yeguas y vacas primerizas.

Paravertebral

Se refiere a la aplicación de anestésico local a nivel profundo en áreas contiguas a la eminencia de los pares espinales en la región lumbar (primera y segunda vértebras) y la primera torácica. La analgesia que se logra a nivel del flanco resulta ideal para la cirugía de dicha región. Aunque en el ganado de leche es fácil localizar los sitios de inyección, en el ganado de carne puede resultar difícil. Aunque puede utilizarse un sedante, debe considerarse el peligro para la cirugía si el animal se postra.

Efectos adversos

Los efectos tóxicos de los anestésicos locales se deben por lo general a la inyección por vía IV accidental del fármaco; casi nunca se deben a dosis excesivas aplicadas en el tejido. Sus efectos se manifiestan en diferentes sistemas, y a continuación se describen algunos.

Sistema nervioso central

Como anestésicos que son, estos fármacos inducen bloqueo neuronal en un área específica del SNC. Dicha área parece ser la formación reticular en la base del encéfalo, y las neuronas afectadas son las inhibitorias. Por ello, el efecto neto será excitación, convulsión o ambas, por dominancia del sistema activador reticular ascendente. Los efectos excitatorios han sido utilizados ilegalmente en caballos y perros de carreras. Es posible que el efecto excitatorio dependa también de la liberación de catecolaminas y del bloqueo de su reingreso a la terminal nerviosa, tal como se ha sugerido en el caso del consumo humano de cocaína.

El límite entre la dosis estimulante y la tóxica es muy estrecho e incierto, por lo que la estimulación en animales de carreras es en extremo peligrosa. Sin embargo, se sabe que la toxicosis está directamente relacionada con la potencia analgésica. Paradójicamente, los anestésicos locales han sido utilizados con éxito y con frecuencia en casos de epilepsia, aunque aún no se le encuentra base racional a este procedimiento.

El efecto convulsivo es más común en cachorros, y se sugiere que el mejor tratamiento es diazepam por vía IV o pentotal sódico. Es imprescindible recordar que los analépticos no deben utilizarse, pues su principio es estimulante y el SNC ya está sobreestimulado. Además, es evidente que debe oxigenarse al paciente y administrarle respiración artificial si es necesario.

Sistema cardiovascular

Los anestésicos locales inducen decremento de la conducción del impulso contráctil en el miocardio con bradicardia, y este efecto es dependiente de la dosis. Si la concentración sanguínea es muy alta, habrá paro cardiaco. Este efecto puede deberse en parte a aumento del flujo de iones K^+ hacia el miocardio y bloqueo de la movilización de Na^+ en el interior de la célula cardiaca. El resultado final será decremento del gasto cardiaco por inotropismo y cronotropismo aminorados. Estos efectos,

aunados a la vasodilatación que producen las dosis altas, pueden originar colapso cardiovascular y choque al establecerse la hipoperfusión e hipoxia. Sin embargo, los anestésicos locales en concentraciones bajas producen vasoconstricción, aunque la cocaína es el único analgésico local que induce vasoconstricción en dosis clínicas. El colapso cardiovascular es favorecido por los efectos de bloqueo simpático y vasomotor central.

Aparato respiratorio

El aparato respiratorio sufre inicialmente una depresión refleja poco o nada notable, pues se induce un efecto de relajación de la musculatura bronquial. Si las concentraciones sanguíneas siguen elevándose y se producen espasmos musculares habrá paro respiratorio, por inhibición de la contracción de los músculos intercostales.

Otros

Las dosis excesivas de anestésicos locales producen citólisis, en especial en el músculo. Se ha informado que en casos aislados se presentan alergias sobre todo a los derivados éster, y metahemoglobinemia por prilocaína y benzocaína y sólo excepcionalmente a la lidocaína. Es importante que el clínico distinga entre los signos que genera una sobredosis anestésica y los que provienen de una reacción alérgica. Por lo general es la sobredosis la que se manifiesta en la mayoría de los casos, y sin embargo se le diagnostica más a menudo como una reacción alérgica.

Interacciones

La presencia de insecticidas organofosforados incrementa la toxicidad de los ésteres por su capacidad inhibitoria de seudocolinesterasas irreversible. Un metabolito de la procaína es el ácido para-aminobenzoico, por lo que puede interferir en el mecanismo de acción de las sulfas de manera antagónica competitiva.

Por su uso indiscriminado y cotidiano, resulta importante conocer algunas de las interacciones farmacológicas más comunes. En el cuadro 42-2 se presentan algunas de ellas.

Características individuales de los anestésicos locales

En términos generales, puede aplicarse directamente a cada anestésico local lo dicho para todos como grupo. Es imprescindible que el clínico evalúe el uso de cada uno de estos fármacos en su práctica clínica, ya que la anestesia local depende de la destreza de él, con base en la información presentada en este capítulo y el conocimiento del clínico de anatomía y técnicas de infiltración.

Procaína

La procaína es un anestésico local con enlace éster. Fue el primer anestésico local sintetizado, y debido a esto los anestésicos locales que se desarrollaron después se comparan con ella en cuanto a su potencia y toxicidad. Es menos potente que lidocaína, mepivacaína y bupivacaína. Su nombre químico es clorhidrato de ácido benzoico, 4-amino-2-(dietilamino)-etil éster monoclorhidrato (fig. 42-1); tiene peso molecular de 272.8 Da y su fórmula condensada es $C_{13}H_{20}N_2O_2 \cdot HCl$. Es un polvo fino, blanco, cristalino y sin olor. Es soluble en agua y

Cuadro 42-2. Algunas de las interacciones farmacológicas más comunes de los anestésicos locales

Anestésico local	Fármaco	Efecto
Todos	Adrenalina	Efecto local, absorción del analgésico
	Iproniazida, isoniazida, cloranfenicol, prometazina, meperidina, anfetaminas, doxopram	Duración de los efectos convulsivos
	Barbitúricos	Efectos tóxicos en el SNC Efectos cardiovasculares
	Relajantes musculares en general	Potenciación mutua
Tipo derivado éter	Succinilcolina, organofosforados, neostigmina, fisostigmina, edrofonio	Efectos del analgésico en el sistema Biotransformación por seudocolinesterasas
Tipo derivado amida	Fenobarbital	Efectos sistémicos por decremento de su biotransformación hepática microsómica
Procaína	Sulfas	El metabolismo del ácido paraaminobenzoico de la procaína antagoniza competitivamente el efecto antibacteriano de las sulfas

Fig. 42-1. Fórmula estructural de la procaína.

alcohol, menos soluble en cloroformo e insoluble en éter. No debe usarse si se cristaliza, enturbia o cambia de color. Tiene pKa de 8.9. Puede utilizarse para producir bloqueos nerviosos periféricos, pero los nuevos anestésicos con enlaces amida, como lidocaína y mepivacaína, se consideran clínicamente superiores debido a que su potencia y duración son mayores y los efectos tóxicos son menores, excepto en el caballo.

Farmacocinética

La liposolubilidad y absorción a través de las membranas mucosas son relativamente bajas. En el caballo, el Vd en el compartimiento central es de 2.1 L/kg. En esta misma especie la unión a proteínas es de 6%. Los anestésicos con enlaces éster como la procaína son metabolizados rápidamente por las esterasas plasmáticas y hepáticas, que los convierten en PABA y dietilaminoetanol. Las esterasas hepáticas son más rápidas y eficientes que otras para metabolizar la procaína, pero las plasmáticas tienen un cometido importante en la tolerancia al fármaco durante su fase de absorción. Con la administración IM tiene una vida media de 2 h, y como penicilina procaínica, de 10 h. La vida media con la administración SC es de 65 min. Al realizar un bloqueo nervioso periférico en el equino el término de efecto es a los 10 min. En estos animales, cuando se administra por vía intraarticular el efecto tiene duración de ~1 h. El bloqueo nervioso periférico tiene una duración de 90 min cuando se maneja una dosis de 100 mg. Se elimina por orina.

Indicaciones y dosis

Debido a su baja liposolubilidad, no se recomienda administrarla por vía intraarticular y es relativamente ineficaz como anestésico tópico. Sirve para realizar infiltración local, bloqueo de nervios periféricos y bloqueos subaracnoideos.

Caballos: se menciona que el clorhidrato de procaína inyectable es útil para producir bloqueos nerviosos periféricos en equinos manejando una dosis de 5-10 ml de una solución al 2 por ciento.

Perros y gatos: en el gato, la dosis letal es de 45 mg/kg por vía IV y de 450 mg/kg por vía subcutánea. La dosis letal en el perro es de 100 mg/kg por vía IV y de 250 mg/kg por vía subcutánea.

Efectos adversos

Los equinos son unas 20 veces más sensibles que los seres humanos porque son menos capaces de metabolizar la procaína a nivel sanguíneo por ser una especie deficiente en seudocolinesterasas (generalmente fijadas a eritrocitos). La dosis recomendada de penicilina procaínica vía IM alcanza concentraciones plasmáticas tóxicas en algunos caballos, y es obvio que una dosis superior aumenta el peligro de toxicosis. De hecho, muchas de las supuestas alergias a las penicilinas son en realidad reacciones tóxicas a la procaína de las penicilinas, sobre todo si no se les ha almacenado en un lugar fresco, lo que favorece la liberación del radical procaína. En el equino la administración rápida de 2.5 mg/kg provoca toxicosis en el SNC. Tanto esta última como la que a menudo se observa por la administración de una sobredosis de penicilina G procaínica (la cual se caracteriza por temblores musculares, nerviosismo y en ocasiones convulsiones) se deben tratar con diazepam. En periquitos australianos puede ser letal.

Interacciones

La procaína es convertida a PABA y disminuye los efectos antimicrobianos de las sulfonamidas. En medicina veterinaria no se administra sola, y generalmente se encuentra en combinación con penicilina.

Tiempo de retiro

Los residuos producidos se eliminan principalmente por vía renal. En el caballo la administración de procaína produce concentraciones urinarias altas por un tiempo prolongado, las cuales pueden detectarse hasta 48 h después de ser infiltrada. Cuando se administra en forma de penicilina procaínica o en combinación con dihidroestreptomicina, clorfeniramina y dexametasona se detecta durante seis días, y hasta por 18 días cuando se administra durante cinco días consecutivos en combinación con penicilina G o dihidroestreptomicina.

Bupivacaína

De todos los anestésicos locales es el más potente y con efecto más prolongado. Pertenece al grupo de los anestésicos con enlace amida, y su nombre químico es

clorhidrato-2-piperidinacarboxamida, 1-butil-N-(2,6-dimetilfenil)-monoclorhidrato, monohidrato (fig. 42-2); tiene peso molecular de 342.9 Da y su fórmula condensada es $C_{18}H_{28}N_2O \cdot HCl \cdot H_2O$. Es un polvo blanco, cristalino y sin olor. Es soluble en agua y alcohol, y menos soluble en cloroformo y acetona.

Farmacocinética

La bupivacaína se absorbe a través de las membranas mucosas. El Vd_{AUC} en perros es de 0.26 L/kg. La unión a proteínas plasmáticas en el caballo es de 95%. Se metaboliza en el hígado. En el equino el metabolito más abundante es bupivacaína parahidroxilada. En el perro la vida media de eliminación después de la administración epidural es de 3 h con adrenalina y de 2 h 48 min sin adrenalina. Con la administración IV la vida media de distribución es de 2-10 min y la de eliminación de 34-39 min. Cuando a un perro se le administra por vía epidural, el efecto termina a los 7 min de haber logrado su efecto máximo, y combinada con adrenalina a razón de 1:200 000 finaliza a los 15 min. En el equino, cuando se realiza un bloqueo nervioso periférico el efecto termina a los 15 min. En el perro, al administrar 3 ml/animal de una solución al 75% se logra una concentración sérica de 0.84-1.4 μg/ml. La duración del efecto depende sobre todo del sitio de inyección, vía de administración, concentración del producto, volumen administrado y técnicas de infiltración. Cuando la unión a proteínas es alta, se incrementa la duración del efecto mientras que la vasodilatación promueve la eliminación del agente y disminuye la duración del efecto; por lo tanto, el uso de vasoconstrictores está indicado cuando se necesita un efecto prolongado. En el perro se logra una anestesia quirúrgica a las 4½-6 h de la administración por vía epidural de 1.65 mg/kg. Los residuos producidos por el metabolismo hepático se eliminan principalmente por vía renal. La depuración total en el perro después de la administración IV de bupivacaína procaínica es de 20-32 ml/min/kg; con la administración epidural sin adrenalina es de 35.3 ml/min/kg, y con la administración epidural con adrenalina es de 24.6 ml/min/kg. Menos de 5% del compuesto original se detecta en orina.

Fig. 42-2. Fórmula estructural de la bupivacaína.

Indicaciones y dosis

Debe recordarse que para anestesia epidural no se recomiendan los preparados con adrenalina.

Perros: para procedimientos ortopédicos de pelvis y miembros en perros, se administra 1 ml de una solución al 10% por vía epidural. El paciente debe quedar en recumbencia lateral por 20-30 min después de la administración con el fin de lograr una anestesia óptima.

La administración intrapleural de bupivacaína se utiliza para producir analgesia pos toracotomía. Esta técnica en perros conscientes provoca un dolor intenso que se resuelve en 15-30 s. Esta reacción tal vez se deba a la naturaleza ácida del preparado comercial. Pueden disminuirse los efectos adversos regulando el pH de la solución con bicarbonato de sodio antes de administrarla. También se pueden utilizar infusiones lentas para minimizar el malestar. Para producir analgesia posquirúrgica después de una toracotomía se recomienda la administración intrapleural de 1.5 mg/kg de una solución al 0.5% y repetirla si es necesario cada 4 h después de la intervención.

Caprinos: para producir anestesia en caprinos por vía epidural se recomienda administrar 1.8 mg/kg de una solución al 0.75%, con lo que se logra un estado de anestesia durante varias horas. Algunos clínicos prefieren el uso de anestésicos libres de conservadores para la anestesia epidural con el objeto de evitar reacciones de hipersensibilidad, las cuales se presentan en seres humanos y no han sido documentadas en veterinaria.

Caballos: por vía tópica y/o inyectable está indicada para producir anestesia local en la mucosa laríngea.

Efectos adversos

Es más cardiotóxica que mepivacaína y lidocaína. Con sobredosis, los animales muestran signos de alteración del SNC seguidos de paro respiratorio, antes de sufrir un colapso cardiovascular y muerte. La bupivacaína difiere de otros anestésicos locales en que cuando se administra una dosis superior a la indicada o de una manera inapropiada, se registran anormalidades electrocardiográficas. La cardiotoxicosis se agrava por la hipoxia y la acidosis. En gatos se producen cambios electrocardiográficos aun con dosis bajas de bupivacaína; una dosis de 3.5 a 5.3 mg/kg administrada por vía IV provoca convulsiones. Con dosis de 20.4 mg/kg por vía IV ocurre la muerte en perros anestesiados con pentotal. En perros se informa fiebre transitoria después de la administración por vía intraperitoneal. Se menciona que los huesos no son afectados por la inyección intraarticular de bupivacaína.

La administración de líquidos es especialmente importante cuando se administra por vía epidural (con

Fig. 42-3. Fórmula estructural de la lidocaína.

o sin adrenalina), debido a que ayuda a mantener la presión arterial.

Interacciones

En perros, la administración de bupivacaína con adrenalina inyectable tiene los mismos usos y recomendaciones que el clorhidrato de bupivacaína, pero en este caso se deben tomar precauciones debido a las interacciones con otros fármacos, así como las reacciones clínicas que se desarrollan con la adrenalina.

La adición de adrenalina no produce diferencias en cuanto al tiempo de inicio del efecto en perros. La solución estéril de clorhidrato de bupivacaína con adrenalina o bitartrato de adrenalina puede encontrarse combinada con agua inyectable; y no debe exceder al 0.001% (1 en 100 000).

Lidocaína

La lidocaína es un anestésico con enlace amida. Comercialmente se le conoce como xilocaína. Su nombre químico es clorhidrato-acetamida, 2-(dietilamino)-N-(2,6-dimetilfenil)-monoclorhidrato, monohidrato (fig. 42-3); tiene peso molecular de 288.8 Da y su fórmula condensada es $C_{14}H_{22}N_2O \cdot HCl \cdot H_2O$. Es un polvo blanco, cristalino y sin olor. Cuando se encuentra a 25°C su pKa es de 7.9. Es muy soluble en agua y alcohol, soluble en cloroformo e insoluble en éter. Es termoestable y puede introducirse al autoclave, pero cuando se encuentra en combinación con adrenalina no debe ser esterilizada por este método.

Farmacocinética

La lidocaína se absorbe bien a través de las membranas mucosas. En el cuadro 42-3 se presenta su volumen de distribución en especies domésticas.

La unión a proteínas plasmáticas en el perro es de 44-71% y en el caballo de 65%. Se metaboliza en el hígado. En el perro los metabolitos son monoetilglicinexilida y glicinexilida. En caballos el metabolito principal parece ser la monoetilclicinexilidina. Aunque con menor potencia, los metabolitos de la lidocaína tienen efectos farmacológicos y tóxicos y pueden ser letales si existen daños renales y llegan a acumularse. Con administración IV, la vida media de eliminación en el perro es de 53 min, mientras que en el equino con la administración IV la vida media de distribución es de 6.46 min y la de eliminación de 3.96 min. Con la administración SC la vida media de distribución es de 9 min y la de eliminación es de 48 min. En el cerdo, por vía IV la vida media de distribución es de 4 min y la de eliminación de 67 min. Al administrarla por vía epidural caudal en lechones, la vida media de eliminación es de 82 min. En ovinos a los que se les administra lidocaína por vía IV la vida media de eliminación es de 31-38 min. En general, cuando se combina un anestésico local con adrenalina y se administra por vía epidural, se provoca un decremento de la concentración sanguínea de este anestésico.

Cuando se necesita producir anestesia regional en miembros posteriores, puede lograrse administrando 10 ml/animal de lidocaína al 2% (cuadro 42-4). En el perro, después de la administración de 160 mg de lidocaína con adrenalina (1:200 000) por vía retrobulbar y por infiltración en el párpado y en el nervio facial, se logra una concentración sérica de 1.49 µg/ml. En los becerros, a los 3 min de la liberación del torniquete en anestesia intravenosa de una región de los miembros se logra una concentración de 0.26-1.5 µg/ml. A los 25 min de haber administrado 2.9 mg/kg de lidocaína para producir un bloqueo del ganglio cervicotorácico en el equino se logra una concentración de 0.86 µg/ml. Al realizar un bloqueo en línea con 5 mg/kg, a los 15 min se logra una concentración de 1.1 µg/ml, y con 10 mg/kg a los 15 min se alcanza una de 3.2 µg/ml. Cuando se realiza el bloqueo del nervio palmar, a los 20 min de haber

Cuadro 42-3. Volumen de distribución

Especie	Área	Compartimiento central	Compartimientos periféricos
Gato	–	1.44 L/ kg	–
Perro	–	1.44 L/ kg	–
Equino	2.858 L/kg	–	–
Cerdo	–	0.608 L/ kg	1.646 L/kg

Cuadro 42-4. Bloqueos más comunes en pequeñas especies con lidocaína al 2%

Nervio bloqueado	Sitio de bloqueo	Área con anestesia	Uso
Infraorbitario	Por arriba del tercer premolar, en la encía está el agujero infraorbitario	Arcada dentaria superior ipsolateral, parte correspondiente a la cabeza	Limpieza de sarro, desbridamiento de abscesos, extirpación de dientes
Mandibular	Agujero mandibular. En la depresión anterior al ángulo de la mandíbula o en el agujero medio por debajo de la raíz anterior del segundo premolar inferior	Mandíbula inferior y arcada dentaria correspondiente	Igual, pero en la mandíbula inferior
Palpebral (rama facial)	1 cm por arriba del arco cigomático, en su parte más pronunciada	Todos los músculos palpebrales, excepto el elevador del párpado	Corrección de laceraciones, verrugas, extirpación de glándulas de Meckel, etc.
Plexo braquial	Se introduce una aguja de 10 cm en la depresión formada por la pared del tórax y el músculo supraespinoso, paralelo al tórax, hasta llegar a la altura de la espina escapular	Casi todo el miembro anterior	Curación de heridas. Corrección de subluxaciones. Procedimientos dolorosos en general
Safeno, peroneal, tibial y ciático	Sobre el nervio	La correspondiente a la porción distal a partir del sitio de infiltración	Tendinitis, diagnósticos de cojeras, tratamiento de heridas, etc.

administrado una dosis de 240 mg/animal (aproximadamente 0.6 mg/kg) se logra una concentración de 0.232 μg/ml. A la hora de haber administrado una dosis de 140 mg/animal (cerca de 0.3 mg/kg) para realizar un bloqueo del nervio plantar, se tiene una concentración de 0.2 μg/ml. Inmediatamente después de la administración IV de 4.8-5.4 mg/kg de lidocaína en el cerdo, se logra una concentración de 6.4 μg/ml. En lechones, a los 23 min de haber administrado por vía epidural 5 mg/kg de una solución de lidocaína al 1% se logra una concentración de 1.83 μg/ml. En equinos, con el bloqueo del nervio palmar el efecto anestésico tiene una duración de 60 min cuando se administran 240 mg/animal; después de la administración por vía epidural caudal el efecto anestésico dura 87 min cuando se administran 0.22 mg/kg. Los residuos producidos por el metabolismo hepático se eliminan principalmente por vía renal. Con la administración IV en el cerdo, la depuración es de 24.2 ml/min/kg; en el lechón, cuando se usa la vía epidural ésta es de 17.3 ml/min/kg, y en el ovino después de la administración IV es de 44.1 ml/min/kg. Menos de 5% del compuesto original se detecta en orina.

Indicaciones

La lidocaína se usa en casos de problemas dolorosos de amígdalas, nariz, hocico, etc. En heridas dolorosas no infectadas, se ha utilizado procaína al 4% en compresas adosadas a la piel. La vía IV con torniquete se utiliza para analgesia de las extremidades. Generalmente puede utilizarse para anestesia tópica, infiltración local, bloqueo de nervios periféricos, bloqueo intravenoso, bloqueo epidural y bloqueos subaracnoideos.

Perros: la lidocaína está indicada para anestesia epidural y local por infiltración. Otro tipo de analgesia regional se logra por inyección de lidocaína al 2% sobre el plexo braquial. Se considera anestesia epidural anterior o posterior, dependiendo del volumen administrado. La dosis tóxica es de 11 mg/kg por vía IV. Se ha usado en dosis de 1-4 mg/kg por vía IV lenta en casos de cardioaceleración (más de dos veces la frecuencia basal) durante la anestesia. La aplicación no debe hacerse en menos de 15-20 minutos.

Gatos: la lidocaína está indicada para anestesia epidural y local por infiltración. Aplicada tópicamente en la laringe de los gatos produce anestesia local en la mucosa; sin embargo existe controversia debido a que puede producir laringoespasmos antes de que el fármaco ejerza su efecto clínico. El aerosol de lidocaína al 2-0% evita el laringoespasmo de gatos intubados e inducidos con anestesia inhalada. La dosis tóxica es de 11.7-22 mg/kg vía IV. Una dosis promedio de 47.3 mg/kg provoca paro cardiorrespiratorio en gatos anestesiados con halotano.

Bovinos: deben tomarse las precauciones correspondientes por el uso de vasoconstrictores. Se utiliza para producir anestesia regional (con torniquete) en bovinos. Cuando se emplea este método, la concentración local de lidocaína en los vasos distales incrementa la duración del efecto y se cree que ello se debe al secuestro del fármaco en los tejidos y a que disminuye la salida del fármaco hacia la circulación. Aunque el riesgo de toxicosis con esta técnica es bajo, hay procedimientos breves en que la acumulación de lidocaína en los vasos distales pueden resultar adversos. Si se libera el torniquete a los 20 min o menos después de la inyección de lidocaína, se recomienda dejar pasar 10-15 s y después volver a colocarlo 2-3 min adicionales para reducir los efectos sistémicos tóxicos. Los torniquetes no deben ser colocados por más de 2 horas.

Tanto en becerros como en bovinos adultos está indicada para anestesia epidural, y solamente en bovinos está indicada para anestesia local por infiltración, bloqueos nerviosos paravertebrales, bloqueos nerviosos periféricos y anestesia regional de miembros en su parte distal. En bovinos, cuando se quiere producir anestesia epidural caudal se recomiendan 5-15 ml de una solución al 2%; para bloqueo nervioso paravertebral se administran 7 ml; en el caso del bloqueo nervioso periférico se necesitan 5-20 ml, y para anestesia regional con torniquete, 10-30 ml. La lidocaína con adrenalina no debe utilizarse para anestesia regional. Para desensibilización laríngea se aplican por vía tópica 2 mg/kg. Para anestesia epidural lumbar se introducen 10-15 ml de lidocaína al 2%, y resulta útil para anestesia del flanco en casos de rumenotomías. Se ha informado que la respuesta es variable, y no es posible en el ganado de carne lograr una buena analgesia.

Ovinos y caprinos: es eficaz y segura para producir anestesia local antes de una laparotomía. En borregos se necesitan 3-10 ml (máximo 15 ml) de una solución al 2% para producir anestesia epidural caudal. Cuando se quiere producir anestesia local por infiltración se recomienda una dosis máxima de 10 mg/kg de una solución de lidocaína al 1%. En cabras se necesitan 4 mg/kg de una solución al 2% para producir anestesia epidural caudal. En borregos y cabras se utiliza para amputación de cola y para manipulaciones obstétricas, y se introducen 3-5 ml de lidocaína al 2-3%. En el borrego, una dosis de 36.7 mg/kg administrada por vía IV provoca paro cardiopulmonar en animales conscientes.

Cerdos: produce anestesia local por infiltración en cerdos, al menos en teoría. En lechones puede ser eficaz para anestesia local, y es segura para disminuir el dolor durante la castración. Los lechones menores de ocho días de edad que necesitan ser castrados requieren una dosis de 1.5 ml de una solución al 1% vía intraescrotal, y los lechones de esa edad o mayores necesitan 2 ml de una solución al 1 por ciento.

Equinos: puede utilizarse para producir analgesia por vía intraarticular, como anestésico local por infiltración y para bloqueos nerviosos periféricos. Se inyecta en el interior de la cavidad sinovial y se dispersa en ella mediante su manipulación. En caballos se administran 6-10 ml de lidocaína al 2% entre la primera y la segunda vértebras coccígeas para anestesia epidural baja. La dosis tóxica en equinos es de 7 ml/kg por vía intravenosa.

Para ponies se recomienda no pasar de una dosis de 0.35 mg/kg para producir anestesia local durante 35 minutos.

Efectos adversos

Los anestésicos locales reducen la conducción del impulso contráctil en el miocardio, con bradicardia, y este efecto es dependiente de la dosis. Si la concentración sanguínea es muy alta, habrá paro cardiaco. Este efecto puede deberse en parte al aumento del flujo de iones K^+ hacia el miocardio, inducido por la lidocaína, y al bloqueo de la movilización de Na^+ en el interior de la célula.

Con la sobredosis se producen efectos cardiovasculares (arritmias cardiacas, depresión cardiovascular, colapso cardiaco) y neurológicos (cambios de comportamiento, excitación del SNC, convulsiones) y paro respiratorio. Al parecer los anestésicos locales son capaces de atravesar la placenta por difusión pasiva y la cantidad depende de la unión a proteínas, el grado de ionización y la liposolubilidad del agente. El engrosamiento de venas durante la gestación puede provocar una mayor difusión del anestésico. Las ovejas gestantes exhiben rigidez muscular transitoria, incremento de la frecuencia cardiaca y aumento de la presión arterial después de la administración de lidocaína por vía IV. No se recomienda administrarla a animales con función hepática deficiente ya que en ellos disminuye el metabolismo de la lidocaína.

Interacciones

En el caballo se informa que la administración intraarticular de penicilina en combinación con lidocaína y adrenalina produce artritis crónica irreversible y artrosis osificante.

Tiempo de retiro

Aunque la lidocaína con epinefrina inyectable de uso veterinario no se encuentra disponible comercialmente, los médicos veterinarios tienen acceso a los productos de uso humano o bien pueden añadir adrenalina a la lidocaína antes de administrarla. Un tiempo de retiro de rastro de seis días es apropiado; cuando se aplica a animales productores de leche se recomiendan 96 horas.

Fig. 42-4. Fórmula estructural de la mepivacaína.

Mepivacaína

Su nombre químico es clorhidrato-2-piperidinacarboxamida,N-(2,6-dimetilfenil)-1-metil-monoclorhidrato (fig. 42-4), tiene un peso molecular de 282.8 Da y su fórmula condensada es $C_{15}H_{22}N_2O{\cdot}HCl$. Es un sólido blanco, cristalino y sin olor; es soluble en agua y metanol, menos soluble en cloroformo y prácticamente insoluble en éter. Se sugiere la adición de adrenalina a razón de 1:100 000 para lograr efectos vasoconstrictores, propiciando una absorción sistémica baja y prolongando sus efectos anestésicos.

Farmacocinética

La mepivacaína se absorbe a través de las membranas mucosas. Comparada con la lidocaína es menos eficaz como anestésico tópico. En el caballo, la unión a proteínas es de 75%. A los 5 min de haber administrado 60-100 mg/kg por vía epidural o 20-30 mg/kg por vía subaracnoidea se logra una concentración de 0.05 μg/ml. Se metaboliza en el hígado. En equinos los metabolitos principales son 1-metil-6-oxopipecolo-2,6-xilidida y mepivacaína hidoxilada. Los residuos producidos por el metabolismo hepático se eliminan principalmente por vía renal, y menos de 5% del compuesto original se detecta en la orina. En caballos se detectan los metabolitos en la orina hasta 12 h después de administrar una dosis de 200 mg por vía subcutánea.

Indicaciones y dosis

Se absorbe a través de las membranas mucosas, y como anestésico tópico es menos eficaz que la lidocaína. Algunos clínicos prefieren utilizar anestésicos locales libres de adrenalina por las reacciones anafilácticas que se informan en seres humanos, pero hasta el momento éstas no se han observado en animales. Es útil para infiltración local, bloqueo de nervios periféricos y bloqueo epidural.

PERROS: para producir anestesia epidural caudal en perros se necesitan 0.5 ml de una solución al 1 o 2% de clorhidrato de mepivacaína inyectable administrada cada 30 s hasta que desaparezcan los reflejos en los dígitos. Esta dosis provee un efecto anestésico de 2½-3 h en animales que serán intervenidos para procedimientos abdominales, ortopédicos o cirugía perineal. Para realizar un bloqueo nervioso periférico se administran 2-10 ml de una solución al 2 por ciento.

CABALLOS: para la anestesia epidural caudal en equinos se necesitan 5-20 ml de una solución al 2%. Cuando se quiere producir analgesia intraarticular se recomiendan 10-15 ml de una solución al 2%. Se utiliza para la desensibilización laríngea aplicando 20-50 ml como dosis total y por vía tópica en aerosol 20-40 ml totales. Para lograr una anestesia adecuada de la mucosa laríngea, la mepivacaína debe administrarse tópicamente, por infiltración, o combinando ambas técnicas.

Tiempo de retiro

En el cuadro 42-5 se presenta el tiempo de retiro de la mepivacaína para bovinos y ovinos.

Tetracaína

La tetracaína al 0.2-1% se utiliza para analgesia de córnea y conjuntiva, así como reducir la sensación de irritación en casos de uretritis, vaginitis, etc., junto con carboximetilcelulosa.

La tetracaína es la más tóxica de estos compuestos. Debido a esta toxicidad, no se recomienda su uso para anestesia epidural.

Cuadro 42-5. Tiempo de retiro de la mepivacaína para carne y leche de bovinos y ovinos

Especie	Días de retiro para carne	Horas de retiro para leche
Bovinos y ovinos	5	96

43 Urgencias durante la anestesia

Este capítulo comprende:

Introducción

Los principales problemas inherentes al uso de la anestesia pueden clasificarse en dos grupos:

- Respiratorios: implican hipoventilación o paro respiratorio.
- Circulatorios: incluyen problemas de choque cardiovascular originado por hemorragia, traumatismo excesivo, etc., o por un problema cardiaco primario.

Por lo anterior, este capítulo aborda los problemas de ventilación del paciente y del funcionamiento adecuado de su sistema cardiovascular.

Problemas respiratorios

Ventilación artificial

La capacidad del individuo de respirar de manera automática se pierde cuando el bulbo raquídeo recibe anestesia más allá de cierto nivel, pues es en esa estructura donde se aloja el centro de la respiración (apnéustico, neumotáxico e integrador). A partir de cierto grado de saturación anestésica, el bulbo raquídeo deja de reaccionar a los valores elevados de CO_2 y a las estimulaciones procedentes de los senos carotídeo y aórtico. Durante un paro respiratorio, las células del centro respiratorio son estimuladas al máximo por la hipercapnia y en la mayoría de los casos es innecesario estimular aún más las células de las porciones apnéusticas y neumotáxicas del centro respiratorio, por lo que difícilmente resulta eficaz el efecto de los analépticos respiratorios.

Para los fines de este texto, el término *ventilación artificial* describe la asistencia en el proceso respiratorio mediante la aplicación de una presión positiva intermitente determinada al final de la inspiración, aunque no siempre es fácil este procedimiento, en especial si la respiración es irregular. Este procedimiento implica cierto grado de riesgo si no se observan algunas normas; aún así, este método es muy utilizado y el anestesista recurre a él cuando el paciente presenta las siguientes características:

1. Ha sido sobredosificado con anestésicos, tranquilizantes o relajantes musculares
2. Sufre tetania de músculos intercostales por la acción de insecticidas organofosforados, toxinas, etcétera
3. Se somete a cirugía de tórax abierto o por otras causas tiene pérdida de la presión negativa por herida en el tórax; presenta enfisema o atelectasia, por ejemplo en casos en donde hay volumen abdominal excesivo
4. Está en coma o manifiesta debilidad general
5. Se encuentra en paro cardiaco

Cuando la cirugía es muy prolongada es útil administrar un "respiro" al paciente dándole 60% más del volumen corriente. Esto se logra con facilidad comprimiendo la bolsa de ventilación al final de la inspiración del animal, aunque existen ventiladores artificiales computarizados ajustables a la talla del paciente. Además, estas máquinas especiales tienen sistemas de detección de valores de CO_2 arterial, venoso y espiratorio y controlan la profundidad del proceso por medio de la relación que se presenta unos párrafos más adelante.

Estas máquinas controlan tanto la frecuencia como el volumen. No siempre está indicado su uso, pues la ventilación varía incluso con la raza o entre individuos del mismo peso y especie y dichas situaciones pueden alterar la calidad de la ventilación. Existen tablas especializadas (p. ej., la de Radford) que permiten calcular aproximadamente la frecuencia y el volumen corriente en animales de 2 a 40 kg. Estas tablas no son estrictamente confiables, pero pueden ser útiles. En términos generales, el valor del volumen corriente es igual al peso del individuo multiplicado por 20 ml (en animales magros) o por 15 ml (en animales obesos). El volumen minuto se obtiene al multiplicar este último valor por la frecuencia respiratoria.

Ventilación adecuada

Éste es un objetivo difícil de establecer en forma precisa, ya que depende de la asimilación de O_2 y de la eliminación de CO_2 de cada paciente. Este último gas es, desde el punto de vista metabólico y respiratorio, más importante para calcular la idoneidad de la ventilación. En general, se puede simplificar diciendo que el CO_2 de la sangre arterial (ACO_2) depende directamente del CO_2 metabólico (VCO_2) y de manera inversamente proporcional de la ventilación alveolar (VA):

$$ACO_2 = \frac{VCO_2}{VA}$$

De este modo, al aumentar la ventilación alveolar disminuye el CO_2 de la sangre arterial, con lo cual se mantendrá la sangre a un pH fisiológico. Este mecanismo es automático en el animal despierto, pero en el anestesiado se pierde (parcial o totalmente) y da lugar a hipercapnia. Aunque el VCO_2 disminuye, la ventilación alveolar es el parámetro que el anestesista debe controlar para mantener el CO_2 de la sangre arterial a nivel fisiológico. La medición de este último (ACO_2) puede efectuarse mediante electrodos especiales conectados a un gasómetro. Por desgracia, no es común que se disponga de éstos en la práctica veterinaria. Por ello, lo que se requiere es una evaluación clínica para determinar el grado de asistencia en la ventilación.

En general, se ha establecido que debe administrarse no menos de 30% de O_2 del aire inspirado para asegurar una ventilación adecuada, o 50% si hay deficiencias pulmonares. Hay que tomar en cuenta que durante la anestesia, el decremento de la perfusión pulmonar y los esfuerzos respiratorios más débiles hacen que se reduzca la eficacia en el intercambio gaseoso. Por ejemplo, si se inspiran 2 500 ml/min de aire, 750 ml constituyen espacio muerto, es decir, O_2 que no entra en contacto con la sangre, y 1 750 ml/min representan el volumen corriente en contacto con la sangre. Durante la anestesia en un animal intubado, los mismos 2 500 ml/min dan sólo 1 250 ml/min de volumen corriente en contacto con la sangre. Por tanto, debe incrementarse 20% la ventilación. Este aumento, ya sumado al volumen corriente normal, arroja un valor de 15-20 ml/kg de volumen corriente en el caso de los animales anestesiados con ventilación controlada y tomando en cuenta una frecuencia respiratoria de 8-12/min. Esto se administra aproximadamente a una presión positiva de 20 cm de H_2O para inflar de manera adecuada los pulmones. Así, se requieren los siguientes pasos para la ventilación pulmonar adecuada en un paciente con depresión respiratoria o paro respiratorio:

1. Intubación endotraqueal para reducir el espacio muerto y lograr fácil acceso al lecho alveolar.
2. Uso de una bolsa de ventilación para inducir presión positiva con aire si el animal no está conectado a una máquina anestésica y mientras se conecta a ésta.
3. Aplicación de O_2 puro, cerrando la entrada de anestésicos. Para esto se calcula el volumen corriente del animal, lo cual puede lograrse multiplicando el peso del animal por 10-15 ml; para calcular el volumen minuto de un perro de 20 kg se multiplica por la frecuencia y se tendrá el siguiente cálculo:

   20 kg × 15 ml = 300 ml de volumen corriente × frecuencia de 12 = 3.61/min a una presión positiva de 20 cm de agua

4. Si se quiere un control estricto de la ventilación se sugiere administrar ese volumen en 12-16 respiraciones, lo cual evita la respiración espontánea, sobre todo en los casos que así se desee; por ejemplo, en las operaciones de tórax abierto.
5. Se sugiere la adaptación de un manómetro en centímetros de H_2O; tanto en gatos como en perros los valores varían de 15 a 20 cmH_2O.
6. Los tiempos de inspiración deben durar 1-2 s y los de espiración 2-4 s (lo cual equivale a 8-12 ventilaciones/min).
7. La presión debe llegar a 0 cmH_2O al final de la inspiración; de lo contrario, hay demasiada presión en el circuito o hay obstrucción.

Fin de la ventilación artificial

Al concluir el procedimiento quirúrgico o cuando se considera que la sobredosis de un anestésico o relajante muscular ya no constituye un peligro, se inicia un proceso de acidosis progresiva para estimular el centro respiratorio, lo que se logra al disminuir la ventilación. Si las inspiraciones son débiles debe ayudarse al paciente con la bolsa de ventilación, de tal manera que se logre una inspiración profunda. Por lo general, se recomienda una asistencia equivalente a 30-60% del volumen corriente del animal. Si no hay respiración espontánea al disminuir la ventilación artificial, se debe continuar haciendo respirar al paciente e intentarlo más tarde. En virtud de que en ocasiones ocurre nuevamente la apnea en pacientes sobredosificados con depresores del sistema nervioso, se recomienda dejar al animal intubado el mayor tiempo posible.

Analépticos

El término *analéptico* se refiere a los distintos fármacos que ejercen acción estimulante sobre los centros respiratorio y cardiovascular deprimidos, para aumentar la ventilación y el tono cardiovascular. Se menciona que en esencia mejoran la respiración y ayudan a restablecer las condiciones fisiológicas de los sistemas respiratorio y cardiovascular, en ocasiones con recuperación de la conciencia cuando ésta se ha perdido. Por lo general, estos fármacos se emplean en el tratamiento de asfixia neonatal, somnolencia por sobresedación no anestésica de agentes depresores del SNC y colapso respiratorio durante la anestesia.

La mayoría de los analépticos tiene utilidad cuestionable durante el desarrollo de una parálisis respiratoria intensa, ocasionada por sobredosis de un anestésico fijo (p. ej., los barbitúricos). Por lo tanto, lo más recomendable es la ventilación artificial con O_2. Una vez estabilizado el paciente pueden ser útiles como tratamiento adjunto para acortar la depresión respiratoria. Las características ideales de un buen analéptico son:

1. Alta especificidad para estimular el centro respiratorio; esto es, eficacia a dosis mucho menores que las que ocasionan convulsiones.
2. Buen efecto presor, para vencer una posible hipotensión asociada a la depresión del SNC.
3. Larga duración.

En la práctica veterinaria aún no se cuenta con un medicamento que reúna tales características, por lo cual se acude a la combinación de varios fármacos. Los principales analépticos respiratorios son doxapram, pentilenotetrazol, picrotoxina, niketamida y bemegrida.

Doxapram

Es un polvo cristalino, sin olor, estable al aire y a la luz, soluble en agua.

Farmacodinámica

El doxapram es un potente estimulante respiratorio que ejerce su efecto a través de los quimiorreceptores carotídeos, más que en los centros medulares. Es capaz de aumentar la ventilación a dosis mucho más bajas que las necesarias para producir respuestas corticales. El doxapram aumenta la presión arterial debido a que estimula el centro vasomotor localizado en el bulbo raquídeo. En la actualidad, se sabe que el doxapram estimula selectivamente el centro respiratorio y todos los niveles del eje cerebrospinal.

El efecto del doxapram es muy breve (cerca de 10 min), posiblemente porque se redistribuye.

Farmacocinética

Se distribuye ampliamente y en el perro se metaboliza con rapidez; se elimina por completo en la orina a las 24-48 h de su administración.

Indicaciones y dosis

En medicina veterinaria tiene los siguientes usos:

- Estimula la respiración durante la anestesia general y después de ella acelera la recuperación de los reflejos, además de que estimula la respiración en neonatos.
- Se usa en la terapéutica adjunta de apoyo en caso de depresión respiratoria relacionada con sustancias que induzcan estado de coma; sin embargo, no debe emplearse para establecer la conciencia.
- Aumenta la presión parcial de O_2 en pacientes anóxicos con hipoventilación derivada de enfermedades pulmonares crónicas o daño cerebrovascular.
- Se ha utilizado para tratar paros respiratorios en pacientes electrocutados, en pacientes con acumulación de monóxido de carbono o envenenamiento por éste, en casos de parálisis por curare, en choque y cuando hay elevación de la presión intracraneal y se manifiesta una respiración tipo Cheyne-Stokes o Kussmaul.

Si se administra por vía IV en dosis bajas, estimula la respiración incrementando el volumen corriente por activación de los quimiorreceptores carotídeos, pero si se aplica en dosis altas también estimula las neuronas respiratorias (neumotóxicas) y no respiratorias (apnéusticas) del bulbo raquídeo y el resultado clínico es inferior.

Perros y gatos: la dosis es de 5-10 mg/kg por vía IV en caso de depresión por barbitúricos, y 0.5 mg/kg por la misma vía si se trata de depresión por anestésicos inhalados. La dosis se puede repetir 15 a 20 min después, aunque con menores resultados. En caso de depresión por barbitúricos la dosis es de 5 mg/kg por vía intravenosa.

Gatos: en gatos anestesiados con altesín (anestésico esteroide) y con tiopental, el doxapram aumenta la frecuencia y profundidad respiratorias, así como la frecuencia cardiaca en dosis de 7.5 mg/kg. La dosis es de 5-10 mg/kg por vía intravenosa.

Otros: experimentalmente se han obtenido las siguientes dosis:

Conejos: 2-5 mg/kg por vía SC o intravenosa.

Roedores: 2-5 mg/kg por vía subcutánea.

Bovinos y cerdos: 5-10 mg/kg por vía intravenosa.

Caballos: 0.5-1 mg/kg por vía intravenosa.

Efectos adversos

Produce hipertensión, taquicardia, arritmias y rigidez muscular. La principal desventaja del doxapram es que puede causar convulsiones; sin embargo, su margen convulsivo-terapéutico es superior al de otros analépticos. Otros de sus efectos tóxicos son tos, vómito, sudación e hiperpirexia. Está contraindicado en pacientes epilépticos y en otros estados convulsivos, neumotórax, hipertensión y casos similares.

Interacciones

Puede usarse en combinación con efedrina, normetasimpatol y niketamida. Con esta mezcla se ha observado una notable mejoría en la respiración y se afecta más la amplitud que la frecuencia respiratoria.

Junto con simpaticomiméticos aumenta su efecto presor. Al administrarse junto con relajantes musculares hace que los efectos de éstos sean poco evidentes. Favorece la eliminación de adrenalina. No debe mezclarse con sustancias alcalinas como las soluciones de bicarbonato de sodio o la aminofilina; es compatible con solución salina.

Pentilenotetrazol

Es un analéptico orgánico sintético muy soluble en agua. Su nombre químico es 6,7,8,9-tetrahidro-5H-tetrazol [1, 5-a]-azepina; tiene peso molecular de 138.1 Da y su fórmula condensada es $C_6H_{10}N_4$.

Farmacodinámica

Estimula la corteza cerebral y la médula espinal. Actúa directamente en el centro respiratorio, aunque también se han observado efectos en el centro vasomotor. Ejerce

una acción más marcada sobre los centros respiratorios de la médula, aumentando la profundidad y la frecuencia respiratorias. Sensibiliza el miocardio al efecto de las catecolaminas.

Farmacocinética

Se absorbe con rapidez y se metaboliza principalmente en el hígado.

Indicaciones y dosis

Se emplea principalmente como estimulante respiratorio para combatir la depresión causada por barbitúricos, morfina, hidrato de cloral, etcétera.

PERROS: la dosis es de 6-10 mg/kg por vía SC o IM; puede repetirse a los 15 minutos.

CABALLOS Y BOVINOS: la dosis es de 6-10 mg/kg por vía intravenosa.

Efectos adversos

La sobredosis provoca convulsiones.

Picrotoxina

La picrotoxina se obtiene a partir de las semillas de *Anamirta cocculus*, arbusto del este de la India. Originalmente se utilizaba en la pesca, pues paraliza a los peces. Su nombre químico es [1aR-(1aα,2β,3β,6β,6aβ,8aS*,8bβ, 9R*)]-hexahidro-2a-hidroxi-8b-metilo-9-(1-metiletinil)-3, 6-metano-8H-1,5,7-trioxaciclopenta-[il]ciclopropano[a] azuleno-4,8(3H)-diona; tiene peso molecular de 292.3 Da y su fórmula condensada es $C_{15}H_{16}O_6$.

Farmacodinámica

Es un poderoso estimulante del SNC y sobre todo del bulbo raquídeo. La picrotoxina ejerce su efecto estimulante al bloquear los impulsos inhibitorios transmitidos por el ácido gamma-aminobutírico (GABA).

Indicaciones y dosis

Se usa como estimulante de la respiración en los pacientes deprimidos por anestesia, en especial si ésta se administró con barbitúricos. Su efecto es muy breve, ya que se destruye muy rápidamente en el cuerpo (15-20 min).

PERROS: la dosis es de 1-3 mg por vía IV; puede volver a aplicarse la mitad de la dosis a los 15 min, aunque no es recomendable utilizarla para acelerar la recuperación de la anestesia, pues puede ocasionar convulsiones.

Efectos adversos

Tiende a inducir convulsiones y el inicio de su efecto es muy lento.

Niketamida

Es un derivado sintético de la piridina. Su nombre químico es N,N-dietil-3-piridinacarboxamida; N,N-dietilnicotinamida; tiene peso molecular de 178.2 Da y su fórmula condensada es $C_{10}H_{14}N_2O$.

Farmacodinámica

Estimula el centro respiratorio debido a que aumenta la respuesta de los quimiorreceptores medulares a la PCO_2 y al pH; también estimula los quimiorreceptores carotídeos de manera no específica. Sin embargo, se ha postulado que estimular los quimiorreceptores no produce beneficio alguno para la estimulación respiratoria en condiciones en que los factores medulares y nerviosos son insuficientes, ya que en tales casos los quimiorreceptores se encuentran al máximo de su estimulación posible, debido a la anoxia.

Indicaciones y dosis

La niketamida es poco eficaz para combatir la depresión respiratoria inducida por morfina, que es ocasionada por decremento en la sensibilidad a la PCO_2.

Este fármaco casi nunca es eficaz para controlar la depresión respiratoria posterior a la aplicación de depresores del SNC. Si los centros medulares ya han sido deprimidos lo suficiente no hay respuesta.

En la actualidad, el uso de la niketamida al igual que el de otros analépticos se ha reducido debido principalmente a sus respuestas poco predecibles, lo breve de su efecto y la tolerancia tan rápida que se desarrolla. Además, las dosis excesivas de niketamida estimulan la corteza cerebral y la médula espinal, ocasionando convulsiones, aunque posteriormente se genera un efecto depresor.

PERROS: la dosis es de 20-40 mg/kg por VO, SC, IM o IV; la dosis puede repetirse si el caso lo requiere y lo permite.

Interacciones

Precipita con soluciones de bicarbonato de sodio.

Bemegrida

Estructuralmente es muy similar a los barbitúricos y a la glutetimida, aunque su efecto es estimulante y no depresor. Su nombre químico es 4-etil-4-metilo-2,6-piperidinadiona; 3-etilo-3-metilglutarimida; tiene peso molecular de 155.2 Da y su fórmula condensada es $C_8H_{13}NO_2$. Es soluble en agua y acetona.

Indicaciones y dosis

Su principal uso es como analéptico respiratorio. Es considerado antagonista de los barbitúricos; sin embargo,

esto no se ha demostrado con precisión. Posee cierto efecto de restablecimiento de la presión arterial durante el choque.

PERROS Y GATOS: la dosis recomendada es de 15-20 mg/kg por vía intravenosa.

Efectos adversos

En dosis altas ocasiona convulsiones, con más facilidad en el gato que en el perro.

Problemas circulatorios

Choque cardiovascular

Los problemas que cursan con hemorragia, rotura de vísceras y otros accidentes de índole quirúrgica (*per se*) no se consideran en este capítulo. Sin embargo, la administración de anestésicos, los aspectos clínicos no mecánicos de la hemorragia, el traumatismo excesivo, las alergias y la anafilaxia, entre otros factores, tiene un punto en común, el choque, situación que indudablemente puede considerarse como una urgencia y punto de concurrencia de problemas asociados con el mal uso de los anestésicos.

Conceptos básicos

Se dice que el choque es un estado patológico de progresión constante, generalmente refractario y que se clasifica en choque simple, inminente e irreversible. A su vez, se describen tres fases:

- *Progresiva:* caracterizada por avance continuo en la gravedad del estado de choque, aun cuando la causa inicial no se torne más intensa.
- *Refractaria:* el periodo en que una terapéutica adecuada puede detener el avance sin restablecer el daño que se haya generado.
- *Irreversible:* en la que no es posible lograr recuperación alguna ni detener el curso total del choque.

Debe puntualizarse que la hipotensión *por sí sola* no constituye un peligro vital, y es la perfusión disminuida del lecho capilar la que da lugar al choque. Con esto debe entenderse que se desarrolla una reducción drástica del volumen sanguíneo por unidad de superficie por tiempo (ml/cm/s). Sin embargo, es preciso conocer a fondo la manera en que avanza la hipotensión para originar una perfusión disminuida y las consecuencias de esta última para el desarrollo del choque, si se desea llegar a establecer un tratamiento racional.

Aunque los investigadores tienden a culpar a ciertos órganos o tejidos individuales como causantes de la liberación de sustancias endógenas y metabolitos de efectos nocivos para el equilibrio cardiovascular, es muy probable que los signos de choque no se deban a un efecto individual, sino a una suma de todos ellos. Por otro lado, no todos los tipos de choque avanzan de la misma manera, aunque entre ellos se observen notables semejanzas; por ello puede tomarse como modelo de choque al de tipo hemorrágico. En la figura 43-1 se enumeran las diversas causas del estado de choque y el mecanismo mediante el cual éstas ocasionan la disminución del gasto cardiaco (volumen de sangre expulsada por los ventrículos por minuto) con hipoperfusión tisular.

Importancia clínica

Es importante destacar que no existe un tratamiento específico para evitar o detener el avance de esta reacción en cadena, que tiene consecuencias fatales en la mayoría de los casos, con hipotensión arterial final. Por ello, el conocimiento detallado y profundo de los mecanismos fisiopatológicos que conducen a la hipotensión puede proporcionar una guía racional para instituir y adecuar un tratamiento preciso (fig. 43-2).

A continuación se describen los detalles clave del síndrome del choque hemorrágico y la importancia de modificaciones fisiopatológicas como la liberación de los factores pancreáticos, que de manera paradójica deterioran el funcionamiento homeostático del sistema cardiovascular. Asimismo, se enumeran las causas del choque y se establece su relación con la consecuencia común a todos ellos, la hipotensión-hipoperfusión.

Ciclo básico

El punto de confluencia general en los casos de choque es la disminución del retorno venoso y con ello la caída del gasto cardiaco. Se inicia entonces un ciclo autopropagante del choque a una velocidad proporcional a la intensidad de la causa (fig. 43-3).

1. El decremento del gasto cardiaco ocasiona hipotensión; esto estimula el reflejo cardioexcitador vía baroreceptores capilares-sistema nervioso simpático.
2. Una consecuencia es la liberación de catecolaminas, lo que constituye un estímulo cronotrópico positivo e inotrópico positivo en cierta medida. Hay también vasoconstricción periférica.
3. Si el avance del choque es lo suficientemente lento, el organismo intenta la retención de líquidos con la liberación de hormona antidiurética (ADH).
4. Aunque la vasoconstricción no es suficiente para elevar la presión sanguínea, se mantiene. Dicho fenómeno

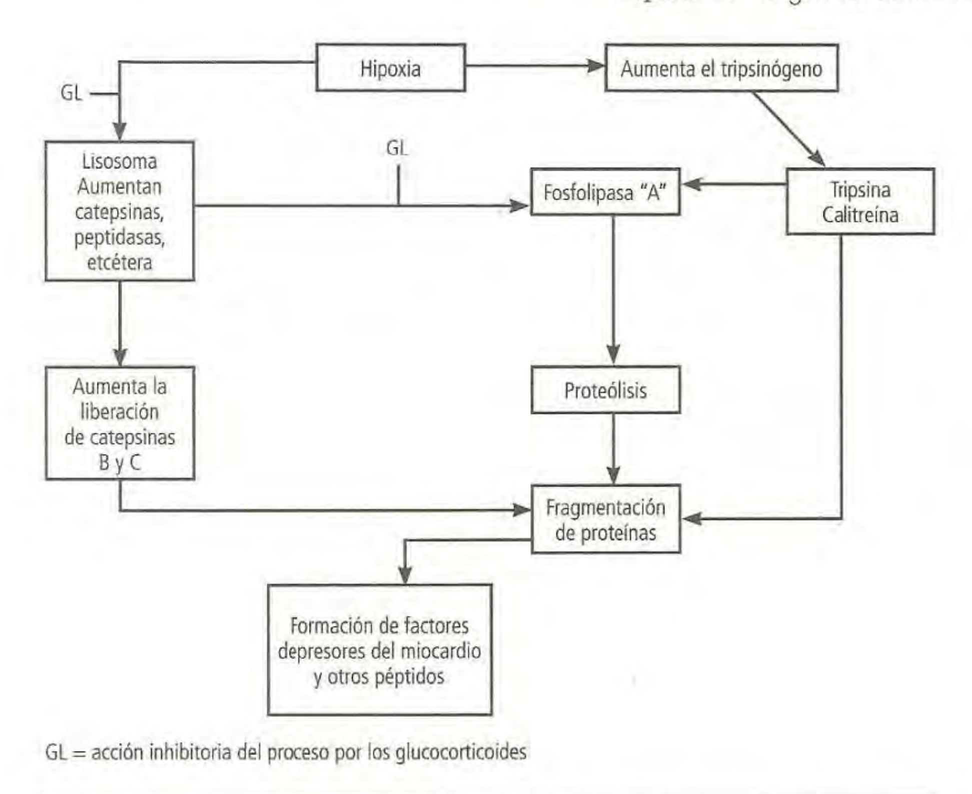


Fig. 43-1. Mecanismos básicos para la formación de los factores depresores del miocardio en las células pancreáticas durante el choque.

ocurre en el perro a una presión diastólica de 30 mmHg. El organismo aumenta la frecuencia cardiaca para intentar compensar la hipotensión, pero se va originando una constricción permanente de las arteriolas, los esfínteres precapilares y las vénulas, que da lugar a isquemia con hipoxia tisular.

5. La falta de O_2 causa la acumulación de hidrogeniones (H^+), CO_2 y ácido láctico, que abate al sistema del citocromo.
6. Esta reacción bloquea parcialmente el ciclo del ácido cítrico, por lo que el metabolismo de la glucosa termina en ácido pirúvico con formación de ácido láctico, lo cual resta 94% de eficacia a la producción de energía a partir de glucosa, aparte de la acumulación de ácido láctico que agrava la acidosis; a ésta también contribuyen la acumulación de ácidos orgánicos del metabolismo de aminoácidos y grasa.
7. La acidosis tisular se transforma en sistémica y provoca aumento reflejo en las frecuencias cardiaca y respiratoria. En el animal en choque y con acidosis hay evidente taquicardia con pulso débil e hiperpnea en un intento del organismo de compensar la acidosis metabólica.

En la figura 43-4 se presenta de manera esquemática la secuencia de fenómenos que se desencadena durante el choque.

Alteraciones celulares y liberación de enzimas intracelulares

Las consecuencias del decremento súbito en la generación de energía afecta todos los sistemas metabólicos celulares, incluyendo la bomba de Na^+/K^+, con la consecuente alteración de la permeabilidad de las células y sus organelos. Destaca la pérdida de la integridad lisosómica y la liberación de sus enzimas hidrolíticas, que causan lisis celular autopropagante, la cual se acentúa por la pérdida de hipoxantina celular (compuesto base para la regeneración de ATP) a consecuencia de la degradación de ATP en AMP.

En este punto, la lesión metabólica se torna progresiva y en cierta medida irreversible, con muerte celular. Sin embargo, el organismo aún conserva la integridad de muchos otros sistemas celulares que podrían permitirle salir del choque si se instituyeran tratamientos específicos y oportunos encaminados a frenar el carácter autopropagante del choque. En ausencia de una intervención médica atinada, una de las consecuencias finales es la liberación de algunos péptidos a partir de páncreas hipóxico, lo que induce el deterioro rápido y directo de la actividad cardiaca (los denominados factores inhibidores o depresores del miocardio). Es posible que al impedir el efecto de estos péptidos sobre el miocardio se logre frenar, en gran medida, la tendencia fatal del choque.

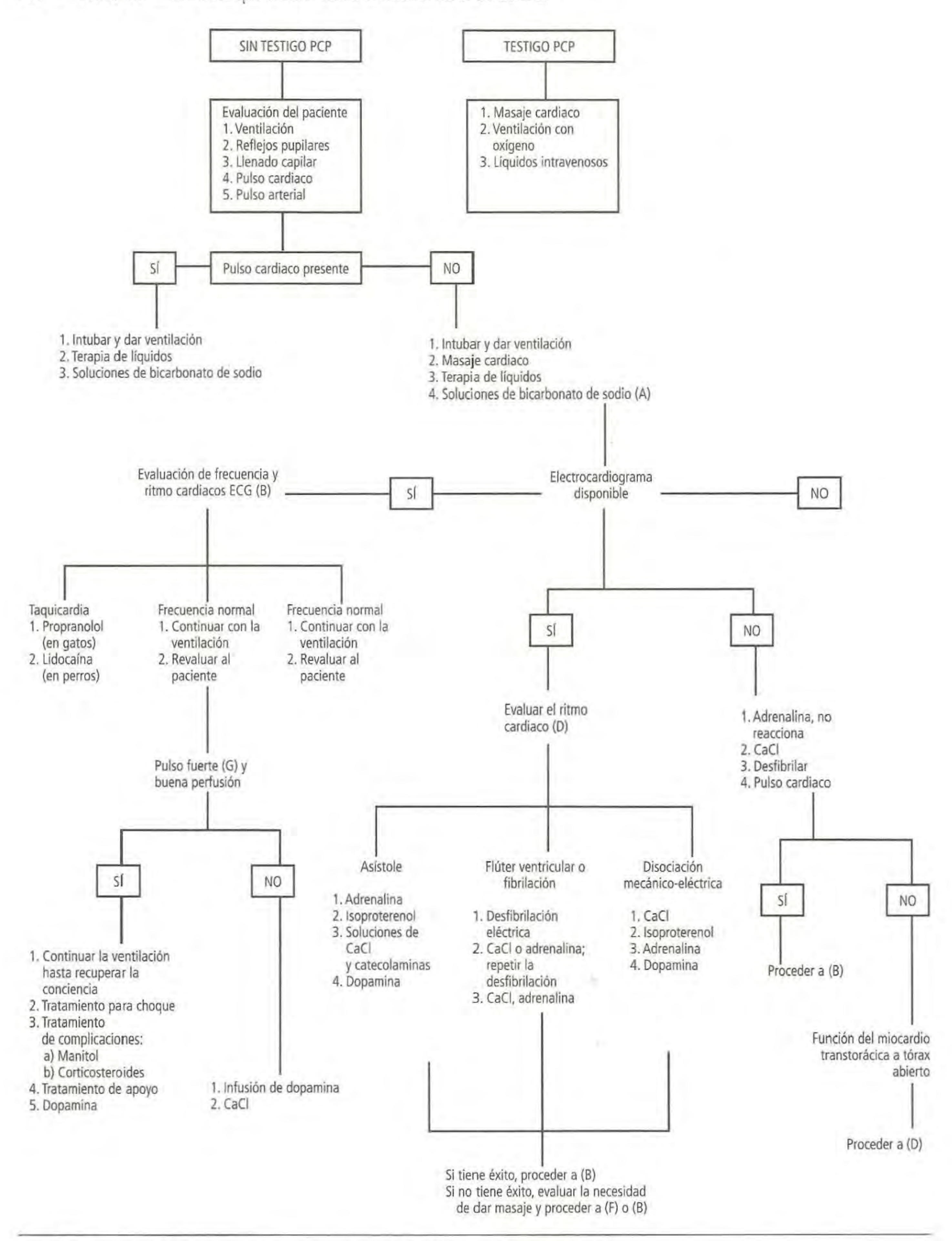


Fig. 43-2. Prevención y tratamiento del paro cardiopulmonar (PCP). ECG: electrocardiograma.

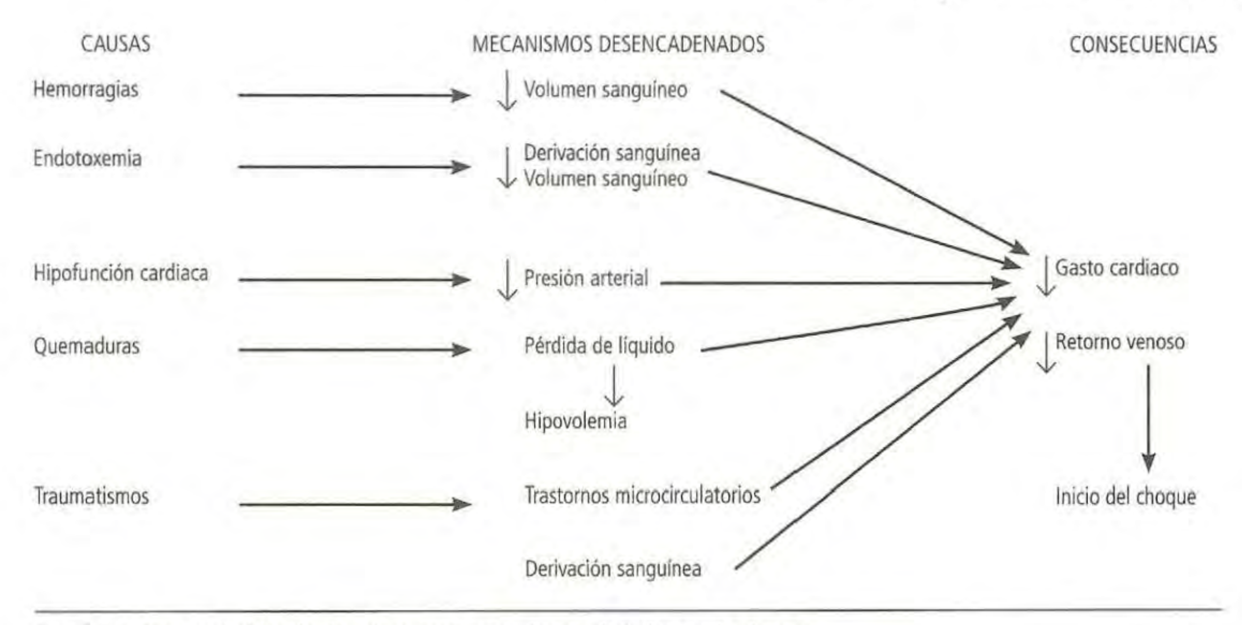


Fig. 43-3. Vías probables de deterioro cardiovascular en el síndrome de choque.

⇓ Retorno venoso
Gasto cardiaco
Centro venoso
⇑ Actividad simpaticolumbar
⇑ Frecuencia y fuerza de contracción cardiacas
Vasoconstricción
Piel, hígado, páncreas, riñón, etc.
⇑ Frecuencia respiratoria
⇑ Acidemia
⇓ Perfusión tisular
Acidosis intracelular
Isquemia
⇑ Producción de energía
Alteración celular
Hipoxia
⇑ Concentraciones de ácido láctico
⇓ Metabolismo aerobio
⇑ Metabolismo de glucosa
⇑ Concentraciones de iones hidrógeno
⇓ Ciclo de Krebs

Fig. 43-4. Secuencia de procesos fisiológicos que se desencadena durante el choque.

Cuando este ciclo alcanza un nivel de destrucción tisular significativo sobreviene la muerte, independientemente del tratamiento instituido.

Péptidos pancreáticos liberados

Usando el modelo de la cascada fisiológica en perros, en el decenio de 1960 se demostró que la sangre de animales en choque contenía factores capaces de inducir un estado hipotensivo en perros sanos anestesiados. Posteriormente se detectó el carácter peptídico de estos agentes y se les denominó de manera genérica "factores depresores del miocardio" (FDM), con peso molecular entre 800 y 1000 daltons.

A partir de estas observaciones, se han llevado a cabo muchos estudios para dilucidar el cometido de los FDM en la patogenia del choque, así como para aislarlos, caracterizarlos y determinar su sitio de síntesis. Se ha propuesto que la isquemia y la hipoxia inician la producción de los FDM, a partir de la rotura lisosómica y la liberación de proteasas cimógenas. Los FDM se generan principalmente en el páncreas y tienen un definido efecto hipotensor inotrópico negativo, tanto *in vitro* como *in vivo*. Existen otros sitios de producción de los factores depresores del miocardio, ya que la pancreatectomía no evita por completo su presencia en la sangre. Sin embargo, las cantidades de FDM producidas en el perro pancreatectomizado carecen de efectos significativos sobre la homeostasis cardiovascular.

Existen datos contradictorios acerca del cometido de las proteasas plasmáticas y lisosómicas en la generación de factores depresores del miocardio, de donde posiblemente se originen las opiniones divididas sobre el uso de glucocorticoides (sales succinato y de aplicación IV) durante el choque, tomando en cuenta que éstos estabilizan la membrana lisosómica.

Los FDM viajan por el conducto linfático torácico hasta encontrarse con la circulación sistémica; tal es la razón por la que una pancreatitis hemorrágica induce fácilmente choque. En el cuadro 43-1 se presentan las características generales de los factores depresores del miocardio conocidos hasta la fecha.

En algunos ensayos se ha postulado que los FDM inician su aparición en sangre cuando la presión sistólica llega a los 60 mmHg. En estudios recientes se encontró que las fracciones l-lisina y l-isoleucina del plasma de animales en choque son componentes clave en el mecanismo depresor del miocardio.

Consideraciones terapéuticas

La base del empleo de agentes farmacológicos para restaurar la homeostasis hemodinámica durante el choque estriba en la modificación de la respuesta cardiovascular al estímulo autonómico. El razonamiento usado para el uso de fármacos simpaticomiméticos durante el choque es el objetivo de incrementar el flujo sanguíneo cerebral y cardiaco, aumentando además la presión arterial media y el gasto cardiaco. Sin embargo, en la hipovolemia aguda se genera la máxima vasoconstricción cuando la presión sistólica es menor de 40 mmHg, momento en el cual el sistema no se contraerá más ante agentes adrenérgicos, aunque aún puede aumentar la frecuencia cardiaca.

El incremento total de la resistencia periférica y el descenso de la perfusión tisular han sido factores base para justificar el uso de agentes bloqueadores adrenérgicos que permitan una vasodilatación moderada a fin de mejorar la perfusión tisular; por ello se ha informado que la *noradrenalina* disminuye considerablemente el porcentaje de mortalidad en varios tipos de choque.

El isoproterenol dilata los vasos esplénicos; no obstante, esta propiedad se ve intensamente disminuida después de un lapso de 2-3 h de iniciado el choque hemorrágico. Aun así, resulta útil al iniciarse éste. Se ha demostrado que la dopamina puede dilatar de manera selectiva los lechos vasculares renal y esplénico, además de que tiene un efecto cardiotónico; empero, la dopamina es eficaz solamente en el choque hemorrágico y no en otros choques. Los glucocorticoides estabilizan el lecho capilar y con ello mejoran la perfusión vascular. Además, previenen la agregación plaquetaria y la vasoconstricción mediada por enzimas lisosómicas. Asimismo evitan las acciones citotóxicas de las hidrolasas sobre el endotelio capilar.

Se sabe que las endorfinas pueden deprimir profundamente la presión sanguínea y la frecuencia cardiaca; puesto que dichos péptidos endógenos son liberados como respuesta a una agresión, es factible sospechar que su liberación durante el choque contribuya a reducir la presión sanguínea. En este sentido, la *naloxona* (antagonista opiáceo; véase la descripción completa en el capítulo sobre antagonistas) puede bloquear los efectos de las endorfinas, y dado que éstas tienen acciones hipotensoras en el choque endotóxico, sería interesante evaluar su utilidad como tratamiento en otros choques en pacientes veterinarios. Por ejemplo, algunos gatos en choque hemorrágico tratados con este antagonista mantuvieron su presión arterial en un nivel mucho más alto que los testigos. La naloxona también inhibió parte de la actividad de las hidrolasas lisosómicas, la proteólisis plasmática total y la concentración de los factores depresores del miocardio en el plasma; por añadidura, se ha postulado que este fármaco ejerce un efecto inotrópico positivo.

Además de los factores ya mencionados, se ha demostrado que las *prostaglandinas* formadas durante el choque circulatorio pueden tener efectos benéficos para el mantenimiento de la homeostasis circulatoria. Por ejemplo, el MK-447 (metabolito del ácido araquidónico) prolonga la supervivencia en el choque traumático, abate la apari-

Cuadro 43-1. Características de los factores depresores del miocardio producidos durante el choque

Factor	Especie	Forma de choque	Propiedades químicas	Origen	Actividad biológica
Lefer-Glenn (FDM)	Gato, perro, cobayo, ser humano	Hemorrágico, endotóxico, cardiógeno, isquemia esplénica y pancreatitis	Péptido o glucopéptido, PM 800 a 1 000	Páncreas	Inotrópico negativo Vasoconstrictor esplénico
Nagler-McConn	Rata, ser humano	Hemorrágico y cardiógeno	Péptido PM 1 000	Eritrocitos	Inotrópico negativo Depresor
Blattberg-Levy	Perro, gato	Hemorrágico e isquemia esplénica	Glucopéptido PM 700	Región esplénica	Impide la fagocitosis, inotrópico negativo
Goldfarb-Weber	Perro	Isquemia esplénica	Péptidos PM 250 a 1 000	Páncreas	Inotrópico negativo
Haglund-Landgren	Perro	Isquemia esplénica	Desconocidas	Intestino Región esplénica	Inotrópico negativo
Okuda-Hosono	Perro	Cardiógeno	Péptido PM 1 000	Páncreas	Inotrópico negativo
Okuda-Kosugui	Perro	Hemorrágico Endotóxico	Péptido PM 700 a 1 000	Páncreas	Inotrópico negativo Depresor reticuloendotelial
Rogel-David	Perro	Hemorrágico	Desconocidas	Región esplénica	Inotrópico negativo
McArdle Ledingham	Perro	Hemorrágico	PM 500 a 700	Desconocido	Inotrópico negativo

ción de los factores depresores del miocardio en las ratas en choque y restablece parcialmente el comportamiento contráctil cardiaco, aun en condiciones isquémicas, si se le combina con un inhibidor de las ciclooxigenasas como meclofenamato o flunixina meglubina. En el cuadro 43-2 se presenta una síntesis de los tratamientos disponibles, así como los efectos benéficos y colaterales de cada uno.

Resulta obvio que si el objetivo de esta variedad de tratamientos tiene como último fin incrementar la presión sanguínea arterial y el gasto cardiaco, los expansores plasmáticos (dextranos) son ideales por VO; no obstante, el médico veterinario debe recordar que el volumen máximo que se puede administrar a un paciente en choque hemorrágico es de 25 ml/kg de peso. Un volumen mayor induce una hemodilución que acentúa la isquemia tisular. Si se administra solución salina fisiológica o de Hartmann, sólo una cuarta parte de lo que se aplique se quedará en el plasma y el resto se difundirá a intersticio y compartimiento celular. Por lo tanto, se debe aplicar un volumen considerablemente mayor de solución salina para lograr la expansión plasmática. La idea al administrar líquidos es elevar la presión arterial y la presión del pulso. Se ha recomendado el uso de glucosa al 5% para incrementar estos parámetros en cierta medida, pero sobre todo como una fuente inmediata de energía.

Resumen

Acerca del choque durante la anestesia puede decirse que la terapéutica debe aplicarse al inicio de éste, y para ello es necesario cotejar constantemente la presión arterial del individuo, su integridad cardiaca y el retorno capilar. La hipotensión progresiva, con aumento de la frecuencia cardiaca y decremento de la perfusión tisular, son indicios inequívocos de choque y en ese momento debe iniciarse la terapéutica y corregirse la causa (p. ej., detener la hemorragia).

Cuadro 43-2. Agentes terapéuticos utilizados durante el choque

Fármaco	Efectos benéficos	Efectos colaterales
Glucocorticoides	Estabilizan las membranas lisosómicas y previenen la formación de los factores depresores del miocardio	Ninguno en forma aguda
Aprotinina	Antagoniza las proteasas cimógenas y previene la formación de los factores depresores del miocardio	Ninguno en forma aguda
Prostaglandina E	Estabiliza los lisosomas y causa vasodilatación esplénica	Hipotensión pasajera
SQ 14 225	Previene la conversión de la angiotensina II y estabiliza los lisosomas	Acentúa el efecto de las bradicininas
Anestésicos locales	Previenen parcialmente la isquemia esplénica y la formación de los factores depresores del miocardio	Sus efectos son breves
Ácido araquidónico	Forma prostaglandinas benéficas (PGE_2, PGI_2)	Forma otras prostaglandinas como la TXA_2
SBTI, PCMB	Antagonizan las proteasas cimógenas	Es tóxico por vía sistémica
Glucósidos digitales	Efecto inotrópico positivo	Vasoconstricción esplácnica y arritmias cardiacas
Glucagon	Efecto inotrópico positivo	Lesiona las membranas lisosómicas
Isoproterenol	Efecto inotrópico positivo	Ejerce una fuerte vasodilatación sistémica y difícilmente se mantiene la presión arterial
Ca^{2+}	Fuerte efecto inotrópico positivo	Constricción de vasos sanguíneos
Dopamina	Efecto inotrópico positivo y vasodilatación esplénica	No previene la formación de los factores depresores del miocardio

Problemas ventilatorios y cardiovasculares en el periodo transquirúrgico

Urgencias ventilatorias

Cuando a pesar de las precauciones el paciente sufre insuficiencia respiratoria o incluso paro respiratorio, se recomienda la intubación endotraqueal inmediata si aún no se ha realizado. Todo paciente sometido a anestesia profunda debe ser intubado; no es prudente "esperar" hasta que se presente una situación de urgencia. Es claro que habrá que suspender todo aporte de anestésico y aplicar O_2 puro. El consenso general en estos casos es que el enfermo no requiere un aporte de CO_2 para mantener estimulado el centro respiratorio. Los valores de CO_2 ya son excesivos en el momento en que se detecta una insuficiencia respiratoria-ventilatoria. Por esta misma razón, se cuestiona el uso de los llamados analépticos respiratorios (orciprenalina, doxapram, niketamida y otros) para resolver un paro o insuficiencia respiratoria. En otras palabras, se considera poco afortunada la idea de estimular el centro respiratorio con agentes inespecíficos, cuando se supone que el CO_2 en exceso ya lo está estimulando de manera específica. Después de un minuto de ventilar al paciente, éste debe recibir en una inspiración tres veces el volumen corriente para evitar atelectasia y obtener intercambio en espacios muertos. La forma de ventilar a un animal con problemas puede ser tan simple como usar un ventilador con presión positiva al final de la inspiración si aún hay movimientos voluntarios, o completamente inducida con una presión inspiratoria promedio de 20 cmH_2O.

Urgencias cardiovasculares

Los problemas cardiovasculares requieren reconocimiento inmediato y acciones rápidas e incluyen bradicardia sinusal, taquicardia sinusal e hipotensión. A menudo los signos incluyen retardo en el llenado capilar, palidez, cianosis, arritmias y paro cardiaco.

Bradicardia sinusal

La bradicardia sinusal puede o no coexistir con contracciones ventriculares ectópicas. En perros se consi-

dera que la bradicardia es peligrosa o ha dejado de ser fisiológica cuando se acerca a la mitad del valor basal de la frecuencia cardiaca. Las causas más comunes son: sobredosis de anestésico, premedicación que haya generado un efecto vagotónico, hipotermia o manipulación quirúrgica del vago. Para resolver este problema se aconsejan los siguientes puntos:

- Aplicación de sulfato de atropina en dosis de 0.04 mg/kg por vía IV o SC o glucopirrolato, en dosis de 0.01 mg/kg por vía IV o SC, dependiendo de la gravedad del problema. Con esto se conseguirá un bloqueo vagal eficaz y un notable aumento de la frecuencia cardiaca. Cuando se usa la vía IV se recomienda administrar 25% de la dosis calculada inicialmente en bolo y posteriormente el resto a efecto.
- La corrección de una bradicardia debe ser suave y progresiva.
- Si la bradicardia se debe a hipotermia, los anticolinérgicos no resultan útiles y debe aumentarse la temperatura del paciente con una manta térmica.

Taquicardia sinusal

Es posible que se trate de una taquicardia sinusal cuando se detecta el doble de la frecuencia basal normal. Sin embargo, sólo un electrocardiograma tomado en el momento puede indicar si existen datos de peligro adicional, como arritmias ventriculares o datos de asociación electromecánica. La taquicardia sinusal puede ser el resultado de dolor, elevación no específica de catecolaminas circulantes, choque, sobredosis de atropina y uso de ketamina. Si la taquicardia es congruente con un aumento del gasto y la presión, entonces no se debe intervenir pues se considera una respuesta fisiológica compensatoria. Empero, en pacientes con taquicardia de base, será necesario intervenir para evitar que se desarrolle insuficiencia cardiaca aguda y se recomiendan los siguientes puntos:

- En primera instancia puede darse un masaje de los globos oculares (sobre los párpados) para estimular el reflejo vagal cardiaco. El masaje no debe lesionar los ojos y la respuesta puede requerir 5 min de masaje.
- De no surtir efecto, se ha usado con éxito la lidocaína a razón de 1-4 mg/kg por vía IV lenta y aplicada a efecto, no administrando nunca más de 10 mg/kg en 20 minutos.
- No conviene intentar que la frecuencia regrese rápidamente a valores basales normales; es preferible propiciar cambios graduales.

Hipotensión

La hipotensión se hace evidente por retardo en el llenado capilar, palidez y cianosis, y puede ser el resultado de depresión del miocardio, vasodilatación periférica o ambas, provocadas a su vez por la administración de fármacos, arritmias (principalmente ventriculares) y estados de choque. Deben aplicarse las medidas de apoyo lógicas, como la expansión del volumen plasmático y el decremento de la anestesia aplicada, y en algunos casos será necesario administrar vasopresores. No es recomendable usar adrenalina si se ha medicado con fenotiazínicos o si la anestesia es con agentes halogenados, pues se agrava la hipotensión en el primer caso o se inducen arritmias graves en el segundo. Se prefieren otros agonistas, como la dobutamina.

Arritmias

Las arritmias sólo se pueden determinar con claridad mediante el electrocardiograma y a menudo son provocadas por sensibilización del miocardio a las catecolaminas (p. ej., halotano), acidosis, hipercapnia, isquemia cardiaca, alteraciones electrolíticas, reflejos vagales o simpáticos. Evidentemente son más comunes y graves si existe una predisposición de base por bloqueo cardiaco, bloqueo de rama, extrasístole ventricular, etc. En el cuadro 43-3 se enumeran los fármacos de urgencia más usados, así como sus indicaciones y las complicaciones relacionadas con su uso.

La complicación consecuente a una arritmia no atendida o refractaria al tratamiento es el paro cardiaco, que ocurre aun con un registro eléctrico activo. Se debe instituir ventilación asistida y aplicar un esquema de reanimación cardiopulmonar completo. Parte del procedimiento incluye masaje cardiaco a razón de 60 compresiones por minuto; no debe suspenderse el procedimiento por más de 20-30 s. Si se cuenta con ayuda, puede intentarse la estimulación del acupunto GV26, que se localiza en el filtro nasal en la línea media, a la altura de la base de los ollares. Se realiza mediante la inserción y el movimiento semirrotatorio de una aguja que, en casos de urgencia, puede ser una hipodérmica, la más fina posible. Si después de 3-5 min no se ha restablecido la función cardiaca y pulmonar, se recomienda un método de desfibrilación como el que se muestra en el cuadro 43-4.

El tratamiento de una asístole debe incluir la administración de bicarbonato de sodio para contrarrestar la acidosis, y de un agente inotrópico, como adrenalina, isoproterenol o dobutamina. También puede utilizarse cloruro de calcio para promover la conducción y la contracción cardiacas. Es evidente que la aplicación de estos fármacos debe ser IV, y en su defecto intraventricular izquierda, aunque esto presupone que se faltó a la preocupación básica de tener una vía intravenosa lista siempre que se anestesie a un paciente. Recuérdese que la inyección intracardiaca se realiza entre el cuarto y el quinto espacios intercostales, en la unión condroesternal. A menudo será necesario repetir este procedimiento cuando el paciente vuelva a presentar fibrilación ventricular, asístole o taquicardia ventricular.

Cuadro 43-3. Indicaciones y complicaciones del uso y dosificación de fármacos en urgencias anestésicas en perros, gatos y equinos

Fármaco	Indicaciones	Complicaciones	Dosis
Atropina, sulfato	Cronotrópico positivo anticolinérgico. En bradicardia sinusal	Taquicardia, estimulación gastrointestinal, vómito, convulsiones	0.2 mg/kg
$CaCl_2$ al 10%	Inotrópico, cronotrópico (+)	Arritmias Paro cardiaco	1 a 5 ml IV
Dexametasona	Choque	Mínimas si se usa a corto plazo	4 a 8 mg/kg IV
Dobutamina	Inotrópico (+) útil en FCC, bradicardia que no se debe a atrofia	Taquicardia, vasoconstricción periférica	5 a 10 μg/kg
Dopamina	Aumenta el gasto cardiaco. Disminuye la resistencia esplénica	Igual que dobutamina	5 a 10 μg/kg
Doxapram	Analéptica	Convulsiones, taquipnea y taquicardia	1 mg/kg IV
Adrenalina	Inotrópico, cronotrópico (+), útil en asístole	Arritmias y vasoconstricción grave	De 1:10 000 0.25 a 2 ml IV o 1.1 a efecto
Glucopirrolato	Anticolinérgico similar a la atropina	Taquicardia sinusal	0.01 mg/kg IV
Lidocaína, clorhidrato, sin adrenalina	Arritmias ventriculares	Estimulador del SNC, convulsiones	1 a 4 mg/kg IV, no más de 10 mg/kg cada 20 min
Prednisolona, fosfato	Choque	Mínimas si se usa a corto plazo. No se use en gatos	2 a 10 mg/kg IV
Prednisolona, succinato	Choque	Mínimas si se usa a corto plazo. No se use en gatos	10 a 20 mg/kg IV
Propranolol	Taquicardia ventricular	No se utilice en insuficiencia cardiaca congestiva	40 a 100 μg/kg lentamente
Procainamida	Taquicardia ventricular	Arritmias con sobredosis	10 a 40 μg/kg/min
Quinidina al 8%	Fibrilación auricular	Bradicardia	1 a 20 mg/kg lentamente
Naloxona	Narcótico antagonista	Ninguna	0.1 a 0.4 mg
$NaHCO_3$	Acidosis metabólica	Alcalosis yatrógena	1 a 4 meq/kg IV

Cuadro 43-4. Métodos para desfibrilar en perros y gatos

Desfibrilación	Intensidad (W/s/kg)
Paciente de talla pequeña	100 a 150
Paciente de talla media a grande	400
< 7 kg	2
8 a 40 kg	5
> 40 kg	5 a 10
Desfibrilación farmacológica	
KCl (1 meq/kg) seguido de 0.2 ml/kg de $CaCl_2$ al 10%	

Muchas urgencias anestésicas se resuelven con mayor tino y eficacia si se realiza un seguimiento minucioso del procedimiento anestésico. Por ello, se recomienda cotejar los signos vitales cada 3-5 min. Empero, esta recomendación no se limita a las frecuencias respiratoria y cardiaca, sino que además deben evaluarse el llenado capilar, el color de las mucosas y el ritmo cardiaco. El veterinario actual debe realizar todo esfuerzo posible por adquirir el equipo de registro de variables de gran importancia, como presión parcial de O_2 y CO_2 arteriales, temperatura corporal, presión venosa central, valor sistólico, diastólico y medio de las presiones arteriales en forma constante y un registro electrocardiográfico claro. Por añadidura, el costo de un monitor transanestésico para medir los gases respiratorios y variables en general se justifica ampliamente cuando se perciben los beneficios que aporta. La mayoría de los métodos actuales de registros no son invasivos y el equipo se encuentra disponible en México.

44 Analgésicos no narcóticos

Este capítulo comprende:

Introducción

Se entiende por analgesia el estado de inhibición o supresión del dolor sin pérdida de la capacidad sensorial, y en el que la conciencia se encuentra inalterada. El objetivo de lograr analgesia ha constituido la meta suprema de muchos que dedican su vida profesional al arte de curar y mantener la salud. El veterinario no debe ignorar el dolor de sus pacientes; de hecho, debe esforzarse por reconocer el dolor y su intensidad. Existen dos clasificaciones para reconocer y evaluar el dolor en pequeñas especies. Sin embargo, el hecho indiscutible de que el dolor ha sido considerado por muchas culturas un elemento necesario para la expresión plena de algunas facetas de la vida provoca importantes cuestiones éticas en el quehacer médico y que se encuentran en la base misma de la filosofía médica occidental. En otras palabras, a menudo el veterinario recurre al antropomorfismo para clasificar el dolor que sufre el animal. No existe una forma objetiva de cuantificar el dolor, pero esto no debe convertirse en un argumento para no evitar el sufrimiento de los animales. No obstante, el veterinario deberá utilizar su criterio clínico para no suprimir por completo el dolor que se genera en casos como lesiones de la columna vertebral o el derivado de una cirugía delicada, a fin de fomentar la movilidad del área y permitir la reparación del sitio lesionado. La supresión ciega del dolor puede evitar que se valore adecuadamente la progresión o regresión de un problema. Así, aunque es obligación del médico remediar el dolor, ante todo debe utilizar su criterio para ejercer una acción médica equilibrada (cuadro 44-1).

Fisiología del dolor

Se sabe que no todos los dolores son iguales; la clasificación misma de los dolores es subjetiva. A pesar de esto, los dolores que pueden aliviar los fármacos considerados analgésicos se clasifican como sigue:

a) Lentos: conducidos del lugar de origen a la médula espinal y de allí a la corteza sensorial o posrolándica

Cuadro 44-1. Modificaciones del comportamiento observadas en el perro y el gato con diferentes grados de dolor

Postura y actitud general	Protección de las zonas dolorosas Cifosis antálgica (lumbalgia, dolores abdominales) Posición de rezolodosis Cabeza baja si sufre cervicalgias Alteraciones de la actividad: letárgico o hiperactivo Sentado o acostado en una postura anormal Gato sentado al fondo de su jaula o acostado en decúbito esternal
Locomoción	Rigidez Rehusa el movimiento de las zonas dolorosas Cojera No se desplaza Raros en el gato; escupe al aproximarse el personal
Vocalizaciones anormales	Sin motivo o al aproximarse el personal (llama la atención) Aullidos; gemidos (intermitentes, constantes, con la palpación) Suelen calmarse con caricias en el perro Raros en el gato; escupe al aproximarse el personal
Aspecto	Disminuye el aseo: pelo pegado en el gato Pelo sucio (heces y orina en el perro)
Apetito	Disminuido, sobre todo en el gato
Comportamiento interactivo	Alteración del comportamiento normal Indiferencia (gato) Ocasionalmente agresivo No mueve la cola si se le llama (perro)
Expresión facial	Estupor Mirada al vacío, pupilas dilatadas Gato: ojos semicerrados-gestos faciales
Manipulación (palpación/presión)	Retira el miembro antes de solicitarlo Llora o muestra agresividad Hiperalgia-alodinia Lamido-mordedura-mutilación de las zonas dolorosas

por fibras de tipo C, que por ser amielínicas conducen el estímulo doloroso a una velocidad aproximada de 2-4 m/segundo.

b) Rápidos: conducidos por fibras de tipo A, que por ser mielinizadas llegan a transmitir el impulso a velocidades hasta de 80 m/s. Los analgésicos no narcóticos no bloquean con eficacia este tipo de dolores. Hay excepciones, como en el caso de la combinación de un analgésico narcótico con un tranquilizante o neuroléptico (neuroleptoanalgesia), pero en estos casos se pierde la conciencia y el proceso puede clasificarse como anestesia.

Entre los dolores lentos se consideran los viscerales (cólicos por torsión, distensiones viscerales, cálculos renales, etc.) y pueden ser intensos, intermedios o leves, como los de cabeza, articulaciones, musculares, tendinosos, etc. Los dolores intensos sólo suelen ser aliviados por analgésicos del tipo de los narcóticos, o sea, fármacos que se deriven de la morfina o que ocupen sus receptores (excepto el cólico por cálculos biliares, que se puede agravar mucho por contracción vesicular). Los dolores leves e intermedios suelen aliviarse con analgésicos no narcóticos, también llamados antipiréticos o antiinflamatorios no esteroideos (AINE).

El estímulo sensorial iniciado en la periferia llega a la médula espinal por los nervios tipo A o tipo C y mediante conducción antidrómica hasta el campo neuronal en el denominado ganglio de la raíz dorsal, antes de ingresar en la médula espinal. Una vez aquí, los nervios hacen conexión con las neuronas internunciales de las astas de la sustancia gelatinosa (porción gris de la médula espinal), principalmente en los segmentos IV, V y VI. Las neuronas internunciales seleccionan el estímulo discriminando otras señales y permiten que el impulso pase a los haces espinotalámicos que, como su nombre lo indica, conducen al estímulo de la médula al tálamo. También hay conexión con neuronas motoras en ciertos casos, lo que genera una respuesta muscular inicial que después puede acompañarse de otros estímulos provenientes del cerebro. Existen otras conexiones de estas neuronas, por ejemplo a la denominada zona de Lissauer, que disipa la señal a varios segmentos espinales. Esto a menudo hace que una señal dolorosa no se identifique con un sitio de origen preciso. Si el estímulo es activado, llega al tálamo y realiza importantes sinapsis en este lugar, del cual emanan radiaciones talámicas que llevan a la corteza posrolándica (en torno a la cisura de Rolando) el estímulo sensorial. Se ha postulado que en el tálamo los estímulos de dolor se dividen en dos componentes: el emotivo y el dolor por sí solo, de tal manera que el individuo que sufre un dolor no sólo percibirá el dolor por sí mismo, sino que además se sentirá deprimido. Este último componente puede ser tan importante como el dolor por sí solo y su supresión puede aliviar el sufrimiento del individuo, aunque literalmente aún persista el dolor. En el cuadro 44-2 se presentan algunas escalas de evaluación del dolor en perros.

La manera en que el estímulo nociceptivo llega del sitio en donde se origina a la corteza se esquematiza en la figura 44-1 y puede resumirse como sigue:

1. El estímulo nociceptivo es captado por los receptores del dolor (Golgi, Mazzoni, Puccini, etc.), que actúan como transductores convirtiendo la presión y los estímulos químicos, eléctricos y otros en despolarización. Si el estímulo es del tipo de una cortadura, un golpe o una quemadura, al principio se conducirá el impulso por fibras tipo A (dolor rápido). Posteriormente la lesión causada origina inflamación, la síntesis de prostaglandinas y leucotrienos y la liberación de histamina y cininas, entre las que destaca la bradicinina (nonapéptido vasoactivo) como generador de impulsos dolorosos. Todo ello y la hipoxia derivada del proceso inflamatorio (acumulación de CO_2), junto con la sustancia P, generan impulsos dolorosos, en esta ocasión conducidos por fibras tipo C (dolor lento).
2. Los cuerpos neuronales de las fibras A o C se encuentran en el ganglio dorsal (ganglio de la raíz dorsal).
3. Los nervios llegan a la médula espinal y en la sustancia gelatinosa hacen sinapsis con neuronas internunciales o de Renshaw. Aquí se desarrolla una verdadera competencia entre las fibras A y C para hacer sinapsis con la neurona internuncial. De esta manera, la estimulación continua de fibras A puede evitar la captación de los impulsos por las fibras tipo C, en un efecto conocido como compuerta y que es la base de la analgesia lograda con acupuntura, principalmente electroacupuntura. Esto también se debe a la liberación local y distante de endorfinas y a la estimulación del denominado núcleo, que asimismo libera endorfinas desde el cerebro hasta el tálamo y la formación reticular por vías neuronales denominadas descendentes. La incapacidad de percibir todos los impulsos conducidos por fibras A y C se debe a la vez al número limitado de haces espinotalámicos y neuronas de Renshaw. Por otro lado, se ha postulado que la liberación de endorfinas en este nivel es la forma en que un estímulo sensorial del tipo de la acupuntura puede inducir analgesia residual; o sea, una vez retirado el estímulo sensorial persiste la analgesia. Las endorfinas son péptidos endógenos que se unen a los mismos receptores de la morfina inhibiendo el dolor; entre éstos destaca la beta-endorfina, que es un péptido de 31 aminoácidos con alta capacidad analgésica. En uno de los extremos, los cinco aminoácidos terminales constituyen el radical activo en analgesia llamado encefalina.
4. La neurona internuncial lleva el estímulo de dolor a los haces espinotalámicos fuera de la sustancia gelati-

Cuadro 44-2. Escalas de evaluación del dolor en perros

Escala	Expresión en función de la intensidad del dolor	Marcas
0	Normal	El dolor y el estrés pueden alterar la importante actividad de aseo en los gatos
1	Cambios ligeros (párpados semicerrados, orejas bajas)	
2	Cambios moderados (mirada vaga)	
3	Cambios importantes (midriasis, muecas)	
0	Posición normal y confortable (duerme)	El sueño es un buen indicador del bienestar del animal. El perro puede continuar moviendo la cola aunque sufra un dolor intenso. Observar las posiciones antálgicas (abdomen de galgo, protección del miembro, etc.)
1	Ligera agitación, cambia a veces de posición	
2	Muy agitado, postura anormal, no duerme (temblores, mastica la zona sensible, dificultad para adoptar una posición)	
3	Postración, hiperestesia, temblores o movimientos violentos, mutilación de la zona dolorosa	
0	Desplazamientos y actividades normales	Debe prestarse atención especial al cambio en las actitudes normales del animal. Aunque el joven tiende a mostrar su dolor, el gato y el perro de edad avanzada tienden a interiorizarlo
1	Ligera desviación de las actitudes normales (ligera cojera)	
2	Desplazamientos difíciles (cojera clara), actividad reducida	
3	No realiza ninguna ocupación habitual (orina y defeca en el sitio, postración o reacciones agresivas y violentas)	
0	Llama la atención en las interacciones sociales	Un gato puede ronronear aunque sufra dolor extremo, incluso hasta el momento de su muerte. En perros, las razas enanas y los husky suelen exteriorizar claramente el dolor, al contrario de los terriers; estas diferencias deben tenerse en cuenta para no subestimar su grado de expresión
1	Gemidos espontáneos, estrés evidente	
2	Vocaliza, gemidos de tonalidad y duración anormales, gruñidos o silencio anormal	
3	Vocaliza y gruñe a menudo, tono de voz ansioso	
0	Come normalmente	La hospitalización puede provocar anorexia en los gatos debido al estrés y al dolor
1	Come si lo necesita	
2	Come muy poco, toma algún bocado	
3	Rehúsa totalmente la comida	
0	Aumento de FC <del 10% de su valor usual	Perro: 60-120 latidos/minuto
1	11 al 30% de aumento	Razas enanas: 70-180 latidos/minuto
2	31 al 50% aumento	Gato: 110-200 latidos/minuto
3	Aumento >50%	
0	Normal, 0 al 15% de aumento	Perro: 10-40 movimientos respiratorios/minuto
1	Aumentada, incremento de 16-29%	
2	Aumentada, respiración abdominal, aumento de 16-29%	Gato: 15-35 movimientos respiratorios/minuto
3	Aumentada, respiración abdominal, aumento >30%	

Otros

Escala	Expresión
0	Interacción normal (llama la atención, responde a las caricias)
1	Parece anormalmente tímido
2	No reacciona demasiado, ignora al manipulador, puede volverse agresivo
3	No interactúa aunque se insista, se queda quieto sin moverse, puede volverse muy violento
0	No reacciona a la palpación
1	Escasa reacción a la palpación
2	Resiste la palpación (intenta proteger la zona dolorosa)
3	Dificultad para tocar al animal, reacciona violentamente, puede estar muy agitado o agresivo

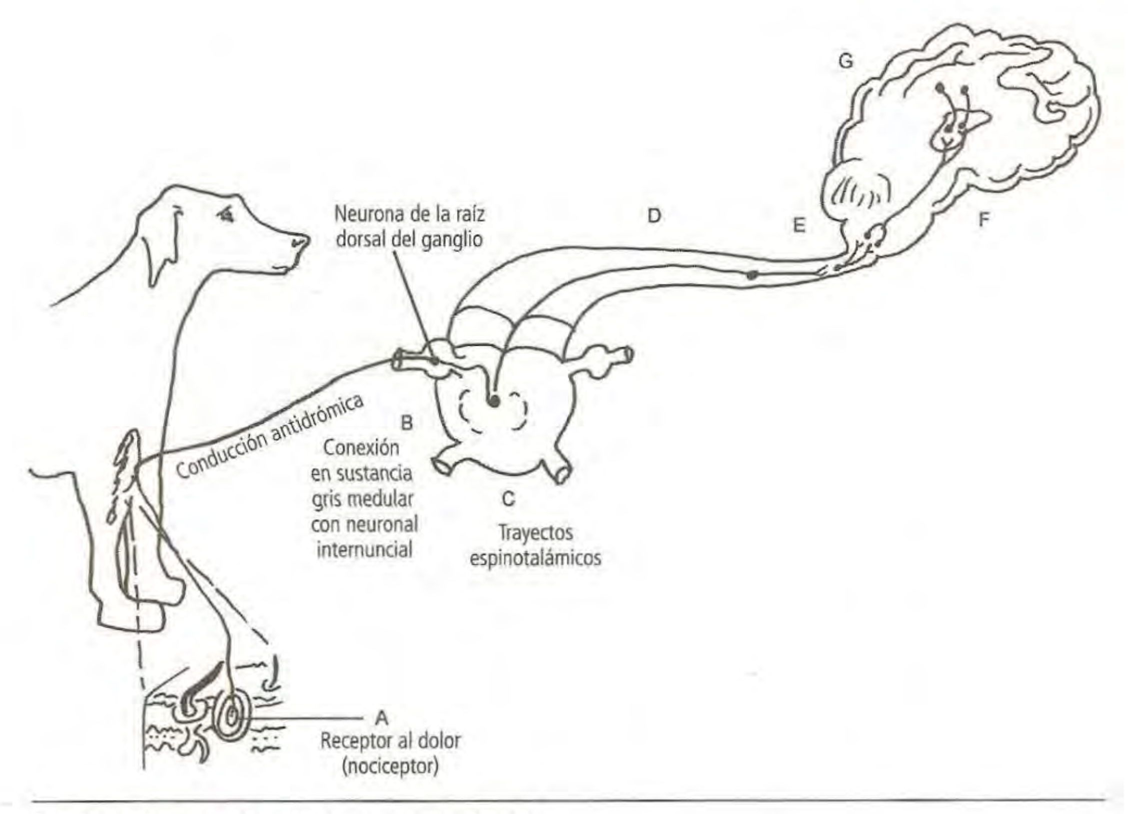


Fig. 44-1. Esquema de la vía de conducción del dolor.

nosa, pero aún en la médula espinal. Entre los haces más importantes destacan el lateral, el dorsal y el de Gall y Burdach. Es obvio que la destrucción quirúrgica de estos haces en sitios estratégicos podrá inducir la pérdida total o parcial de la capacidad sensorial, incluyendo la del dolor.

5. Los haces espinotalámicos llevan el estímulo hasta el tálamo; sin embargo, las sinapsis colaterales que hacen en la formación reticular constituyen una etapa muy importante en su trayecto, pues dicha formación activa los impulsos haciéndolos más evidentes, a la vez que tiene la capacidad de bloquear otros impulsos. De tal suerte que si un perro tiene un dolor lento y de intensidad fuerte en una pata, tendrá dificultad para percibir un dolor lento de intensidad leve en el mismo miembro o incluso en otro miembro. Esto es, un dolor enmascara a otro. La interacción de neuronas activadoras e inhibitorias mantiene en el animal un equilibrio sensorial delicado. Éste se puede alterar restringiendo las neuronas inhibitorias, como en el caso de la estricnina, que aparentemente evita los estímulos inhibitorios en la neurona de Renshaw y en la formación reticular al interferir con la glicina, aparente neurotransmisor inhibitorio. O bien, se puede causar un dolor más intenso con dosis muy bajas de pentobarbital, que por actuar principalmente en la formación reticular restringirá la acción de las neuronas inhibitorias en este nivel. Al aumentar la dosis se inhibirán los sistemas activadores y el dolor desaparecerá, casi junto con la conciencia (véase Anestesia con barbitúricos).
6. En el tálamo se lleva a cabo la sinapsis entre los haces espinotalámicos y ramas que proceden de la formación reticular y las neuronas que llevan el dolor a la corteza cerebral, a los lados de la cisura de Rolando, y a las áreas de integración de la corteza para identificar el dolor, sus características, su procedencia y su tipo. Se ha postulado que puede haber inhibición endógena del dolor en el tálamo, a partir de la liberación de endorfinas por el núcleo rafe magno principalmente y de manera descendente; esto es, con participación de la voluntad.
7. La corteza percibe el estímulo doloroso y envía la respuesta de dicho dolor, asociando la corteza sensorial con la motora y la de asociación en general, incluyendo un estímulo reiterativo al sistema límbico de malestar.

Los signos clásicos de la inflamación son rubor, tumefacción, calor, dolor y pérdida de la función, y se deben a la liberación de sustancias vasoactivas como histamina, prostaglandinas (PG) y bradicinina; la inhibición de la síntesis y liberación de estas sustancias, así como la moderación de la respuesta celular, dan como resultado

una acción antiinflamatoria. En consecuencia, el dolor se abatirá, amén de que haya una menor acumulación de CO_2, menor respuesta autonómica con liberación de sustancia P y menor acumulación de mediadores del dolor, incluyendo los mencionados compuestos vasoactivos, que también tienen capacidad estimuladora del dolor. En el cuadro 44-3 se resumen los mediadores químicos de la inflamación.

Antecedentes del desarrollo de los analgésicos

Aunque desde hace mucho tiempo se conocen los efectos generales antipiréticos y medicinales de la corteza del sauce, puede considerarse que el inicio de la analgesia con fármacos no narcóticos surge con Leroux (1827), quien informó que el glucósido amargo de la corteza del sauce blanco (*Salix alba*) tenía propiedades analgésicas y antipiréticas; al principio activo se le denominó salicina. Posteriormente, Piria (1838) obtuvo el ácido salicílico a partir del extracto, y Kolbe y Lauteman (1860) lo produjeron sintéticamente. En 1996, Nencki introdujo el fenilsalicilato, y finalmente el ácido acetilsalicílico es dado a conocer en 1899 por Dreser. A pesar de que en la actualidad se consumen más de 30 ton/año de ácido acetilsalicílico tan sólo en Estados Unidos, aún no se conocen todos los mecanismos exactos por los que este compuesto logra analgesia, además de que se le descubren constantemente nuevas acciones, como la de promotor del crecimiento en cerdos a 200 ppm.

Analgésicos no narcóticos

Los analgésicos no narcóticos reciben también el nombre de antiinflamatorios no esteroideos, NSAID (*non steroidal antiinflamatory drugs*) o AINE (antiinflamatorios no esteroideos). Entre los dolores que alivian se cuentan cefalalgias y dolores articulares, tendinosos y musculares, el malestar en infecciones virales y en general dolores moderados o intermedios de origen cutáneo, muscular u óseo y ciertos dolores viscerales. Actualmente se han desarrollado nuevos AINE, para dolores más o menos fuertes. Tal es el caso de meglumina de flunixina, dipirona y diclofenaco. El AINE típico continúa siendo el ácido acetilsalicílico, punto de comparación de todos los AINE en general.

Farmacodinámica

Los analgésicos no narcóticos o antiinflamatorios salicilatos actúan más o menos del mismo modo al inhibir la síntesis de prostaglandinas (PG) y tromboxanos mediante inhibición o bloqueo de las enzimas ciclooxigenasas (anticox-1 y anticox-2). Estas enzimas convierten el ácido araquidónico (proveniente de los fosfolípidos de las membranas celulares) en PG y leucotrienos.

Fenilbutazona, ácido meclofenámico, ácido acetilsalicílico y otros AINE se unen de manera irreversible con esta enzima, mientras que la oxifenbutazona lo hace de manera reversible. A pesar de que este bloqueo explica los efectos antipiréticos, analgésicos y moderadores de

Cuadro 44-3. Mediadores químicos de la inflamación

Mediador	Acción
Enzimas lisosómicas lisosima, fosfatasa ácida	Aumenta la permeabilidad venosa Degradación de membranas, fibrina, cartílago, etcétera
Histamina	Vasodilatación, aumento de la permeabilidad de vénulas poscapilares, dolor, prurito
Serotonina	Vasodilatación, vasoconstricción y aumento de la permeabilidad capilar
Complemento	Vasodilatación, lisis celular (leucocitos y mastocitos), secreción de histamina, secreción de enzimas lisosómicas, aumento de la permeabilidad vascular y quimiotaxis
Fibrinopéptidos	Aumento de la permeabilidad vascular y quimiotaxis
Radicales O_2	Degradación de constituyentes celulares (en especial los lípidos de la membrana celular)
Factor activador plaquetario	Agregación de plaquetas y neutrófilos, producción de radicales O_2, broncoconstricción, vasodilatación, aumento de la permeabilidad capilar y quimiotaxis
Bradicinina	Vasodilatación, aumento de la permeabilidad vascular y dolor
Interleucinas y otras citocinas	Quimiotaxis, propiedades mitogénicas y piréticas, estimulan la síntesis de PGE_2 y colagenasa
Prostaglandinas	Dilatación prolongada de pequeñas arteriolas, potencian el aumento de la permeabilidad vascular y del dolor

la vasodilatación y del edema, sólo grandes dosis son capaces de bloquear el proceso inflamatorio por otras vías no mediadas por PG y que incluyen la alteración de la actividad de diversas enzimas (p. ej., hidrolasas), del flujo de iones, de la liberación de sustancia P, de la producción de cininas, etcétera.

Algunos AINE novedosos como el ketoprofeno, en parte el carprofeno, el ácido dihidroguaiarético y principalmente el zafirlukast, son capaces de inhibir la síntesis de leucotrienos y, por tanto, reducir la migración de leucocitos al sitio problema. Esto es, tienen un doble mecanismo de acción: vascular y celular. En la figura 44-2 se presentan los sitios en los que actúan los AINE.

Clasificación y descripción de los AINE anticox-1

Se ha sintetizado una gran cantidad de analgésicos no narcóticos (AINE) para uso humano; este desarrollo es menos importante en medicina veterinaria, quizá por la falta de comunicación con los pacientes y por las peculiaridades de cada una de las especies que hay que tratar. En el cuadro 44-4 se resume la clasificación de los analgésicos no narcóticos.

Efectos adversos

Aparato digestivo

Las reacciones más frecuentemente relacionadas con estos fármacos son de tipo GI y van desde dolor epigástrico hasta hemorragia gastroduodenal y perforación gástrica, duodenal o ambas con peritonitis y muerte. En múltiples casos, el veterinario o el dueño no relacionan la medicación con la hiporexia del animal o su malestar y continúan medicándolo, causando a menudo hemorragias graves y hasta la muerte por complicaciones relacionadas con edema por alteración de la función renal y por hipoproteinemia, anemia, insuficiencia renal aguda o peritonitis.

El mecanismo de inducción del efecto irritativo GI de los antiinflamatorios no esteroideos es aún materia de investigación, pero se cree que el efecto es mediado por la inhibición de la producción de PG. Normalmente las PGE_2 y la PGI_2 disminuyen la acidez y el contenido de pepsina gástrica. Las PG estimulan la secreción de bicarbonato por las células epiteliales y la producción del moco, con lo que son responsables de mantener una zona amortiguadora entre las células secretoras de ácido clorhídrico y el microambiente generado por este ácido y otras secreciones intestinales. Sin embargo, no existe una correlación directa entre la capacidad inhibitoria de PG y la capacidad ulcerógena, por lo que esta explicación es sólo parcial y no refleja otros mecanismos implicados en la irritación GI. Por ejemplo, la inhibición de la ciclooxigenasa por antiinflamatorios no esteroideos puede desviar el metabolismo del ácido araquidónico y dar lugar a una producción mayor de leucotrienos, ácidos hidroperoxi-eicosatetraenoicos y radicales libres de oxígeno que se sabe afectan aún más gravemente la mucosa intestinal y gástrica.

Riñones

Se sabe que los antiinflamatorios no esteroideos inducen una variedad de efectos tóxicos a nivel renal. El riñón sintetiza PG, sobre todo a nivel medular. Las prostaglandinas permiten mantener un buen grado de vascularización y perfusión renal. Las PGE_2 y PGI_2 se liberan como respuesta contraria a una vasoconstricción

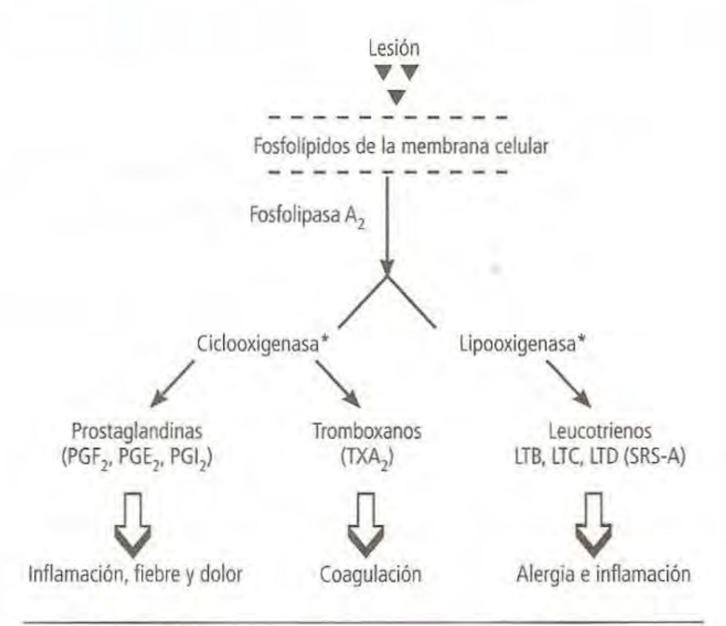


Fig. 44-2. Sitios de acción (*) de los antiinflamatorios no esteroideos en el proceso de inflamación.

Cuadro 44-4. Clasificación de los analgésicos no narcóticos

Familia	Fármaco
Ácidos salicílicos	Ácido acetilsalicílico, salicilato sódico, metilsalicilato, diflunisal, benorilato
Ácidos fenilacéticos o paraaminofenoles	Acetaminofeno o paracetamol
Derivados del ácido propiónico	Ibuprofeno, fenoprofeno, flurbiprofeno, naproxeno, ketoprofeno, carprofeno
Ácidos antranílicos	Ácido meclofenámico, ácido mefenámico, ácido flufenámico, ácido tolfenámico
Quinolinas	Cinchofeno
Indoles	Indometacina
Derivados del ácido acético	Etodolaco, sulindaco, tolmetina, eltanaco, diclofenaco
Ácidos aminonicotínicos	Meglumina de flunixina, clonixina
Pirazolonas	Fenilbutazona, oxifenbutazona, suxibusona, dipirona, isopirina, azapropasona
Oxicanos	Piroxicam, meloxicam, tenoxicam, sudoxicam

(usualmente inducida por noradrenalina, angiotensina II y hormona antidiurética), aumentando el riego renal y manteniendo un nivel adecuado de perfusión renal, oxigenación y filtración glomerular; además, regulan la liberación de renina y modifican la transferencia de electrólitos. Estos efectos son poco notorios en el individuo con función renal íntegra y normovolémico, pero en casos de hipovolemia, hipertensión, enfermedades autoinmunitarias (lupus, pénfigo, etc.), insuficiencia renal o alteración de la perfusión (deshidratación, choque, endotoxemia, uso de diuréticos, cirrosis, glomerulonefritis, síndrome nefrótico) resulta vital la función de las PG para mantener el flujo renal adecuado. El uso de analgésicos sin considerar este aspecto puede inducir daños graves a la función renal. Los efectos más comunes son insuficiencia renal aguda, nefritis intersticial aguda con o sin proteinuria e insuficiencia renal crónica y necrosis papilar. Estos estados pueden manifestarse inicialmente con oliguria e hiperazoemia. Si se detectan a tiempo, estas acciones suelen ser reversibles a excepción del desarrollo de un posible síndrome nefrótico, que se puede iniciar unas 12-18 semanas después de un tratamiento analgésico agresivo. En este último caso se presenta proteinuria y orina con sedimento, hematuria y piuria. Además de este daño, se ha relacionado el uso de antiinflamatorios no salicilatos con alteraciones en el equilibrio de electrólitos, con hiperpotasemia y retenciones de sodio y agua y desarrollo súbito de enema, a menudo generalizado.

Coagulación

Los anticox-1 disminuyen la síntesis de tromboxano y, por tanto, llegan a inducir diátesis hemorrágicas de poca intensidad, aunque en el animal con impedimentos coagulatorios o con úlcera sangrante activa el efecto puede ser grave. Dado el potencial tóxico de los AINE, sin excepción se recomienda no instituir esquemas de dosificación fijos y sin seguimiento. El veterinario debe tener el ingenio suficiente para intentar corregir la causa de fondo del dolor, y luego instituir un esquema de dosificación ajustado a las necesidades del paciente y cuidando la susceptibilidad individual. Se aconseja que se utilicen esquemas de dosificación discontinuos. Por ejemplo, se administra el AINE de lunes a jueves, se deja descansar para lograr una depuración del organismo por 2-3 días y se reinicia la medicación. Adicionalmente se puede intentar minimizar el daño GI con ranitidina (2 mg/kg sid o bid) o famotidina (0.5-1 mg/kg sid o bid) o incluso con omeprazol (0.2-0.4 mg/kg bid o tid) y permitiendo que la comida se reparta en varias ingestas al día. Se puede recurrir también a los antiácidos (geles de aluminio). Los periodos de depuración del fármaco analgésico permiten extender el beneficio de la analgesia, situación vital en pacientes con necesidades analgésicas de largo plazo.

Salicilatos. Ácido acetilsalicílico o aspirina

Este fármaco fue el analgésico de uso más difundido en el mundo. Por su importancia clínica e histórica, encabeza siempre las monografías sobre AINE. Químicamente es el éster acílico del ácido salicílico (fig. 44-3). El compuesto original provenía del sauce (*Salix alba*), pero en la actualidad se sintetiza fácilmente a partir del fenol. En un polvo blanco cristalino. Tiene pKa de 3.5. Es soluble en agua y alcohol. Las tabletas deben mantenerse secas. No se recomienda utilizar el producto si adquiere un olor a vinagre, el cual generalmente aparece cuando ha caducado. Es estable al contacto con el aire, pero rápidamente se hidroliza a acetato y salicilato cuando

COOH O CH3 O

Fig. 44-3. Fórmula estructural del ácido acetilsalicílico.

entra en contacto con agua o con un ambiente húmedo y si la temperatura es alta.

Farmacodinámica

Como ya se dijo, el efecto anti-cox-1 del ácido acetilsalicílico es de larga duración y perdura aun cuando no se detecte en plasma. A pesar de que el ácido acetilsalicílico tiene efectos analgésicos, antipiréticos y antiinflamatorios en el organismo, aún no queda claro el mecanismo preciso por medio del cual logra estos efectos y otros más. Los principales efectos del ácido acetilsalicílico son:

1. En vasos sanguíneos: promueve la desfosforilación oxidativa en la mitocondria y en los sistemas oxidativos celulares, con lo que la generación de cininas disminuye drásticamente y en consecuencia hay cambios en la permeabilidad de los vasos sanguíneos durante la inflamación. Tiene la capacidad de estabilizar la permeabilidad capilar al modificar los efectos de la histamina y la serotonina. Bloquea la enzima cox-1 encargada de la generación de PG a partir del ácido araquidónico. Entre las PG que se bloquean se encuentra la E_1, importante en la inhibición de la secreción de jugo gástrico. Como se comentó, al inhibir esta prostaglandina podrá inferirse el posible mecanismo de acción del ácido acetilsalicílico para inducir gastritis y úlceras gastroduodenales. Al bloquear la generación de $PGF_{2\alpha}$, impide la implantación embrionaria y la corrección del flujo renal, la agregación plaquetaria y otros procesos fisiológicos, dado el carácter constitutivo de la cox-1 en virtualmente todo el organismo.
2. Como antipirético: este efecto se debe aparentemente a una acción normalizadora de las neuronas hipotalámicas del centro termorregulador. Sólo se observa reducción de la temperatura corporal en animales con fiebre y nunca en los sanos. Se ha considerado la posibilidad de que los pirógenos liberados por leucocitos promuevan la generación de PG y éstas actúen sobre las neuronas termorreguladoras en el hipotálamo. El ácido acetilsalicílico elimina la fiebre posiblemente al bloquear la síntesis de PG. No obstante, se ha detectado que el ácido acetilsalicílico puede brindar cierto grado de protección a las aves (pollo y otras aves comerciales) contra el estrés calórico. Adicionalmente se recomienda complementar con vitamina C.
3. Efecto uricosúrico: se menciona como curiosidad farmacológica la capacidad del ácido acetilsalicílico para promover la micción de *ácido úrico* al afectar la resorción tubular de dicho ácido. Esto sólo sucede con grandes dosis para llegar a una $Cp_{máx}$ mínima de 20 μg/ml. En el perro dálmata, esta concentración puede lograrse con 2-2.5 g/animal adulto/día; dosis menores causan un efecto contrario y aumentan la concentración sérica de ácido úrico, además de que tales dosis seguramente provocan gastritis ulcerosa con rapidez. Debido a la existencia de otros fármacos uricosúricos más eficaces (fenilbutazona, probenecid y alopurinol), este fármaco rara vez se utiliza para tal propósito.
4. Inhibición de la agregación plaquetaria: durante la coagulación sanguínea, las plaquetas se agregan para permitir el depósito de fibrina y el proceso de coagulación en general. Dicha agregación depende de una prostaglandina (al menos en parte) llamada tromboxano. El ácido acetilsalicílico interfiere selectivamente en la actividad de la sintetasa de tromboxano, permitiendo la dominación de la prostaglandina antiagregante de plaquetas, la prostaciclina, a su vez sintetizada por las células endoteliales. Este efecto se logra a bajas dosis. A dosis elevadas se inhiben tanto el tromboxano como la prostaciclina y se reduce el efecto antitrombótico neto. Además, existen informes de que induce hipoprotrombinemia después de la administración prolongada.

Farmacocinética

Es obvio que en perros y gatos el ácido acetilsalicílico se absorbe bien y rápidamente a partir del estómago, ya que se encuentra poco ionizado a un pH de 3. La absorción se acelera si se ingieren muchos líquidos. Sin embargo, dada la superficie de absorción del intestino, es aquí donde se lleva a cabo la mayor parte de ésta aunque a menor velocidad. En condiciones normales y en un estómago vacío, una dosis terapéutica de ácido acetilsalicílico alcanza valores sanguíneos terapéuticos a los 15-20 min. Una vez que se absorbe tiende a ionizarse en el plasma y tiene una distribución limitada.

Se biotransforma en ácido salicílico; además, en la sangre existen esterasas que realizan esta conversión en menos de 90 min. El ácido salicílico sufre otro cambio al conjugarse con glucurónidos y se convierte en salicilurato. Se metaboliza cinco veces más despacio en algunos individuos dentro de la misma especie, por lo que el efecto de la misma dosis terapéutica varía de un paciente

a otro. La biotransformación (microsómica-hepática) es saturable. El ácido acetilsalicílico tiene cinética de orden cero; esto significa, entre otras cosas, que proporcionalmente se requiere más tiempo para eliminar el doble de una dosis dada (no solamente el doble de tiempo). En caballos y bovinos, la eliminación es muy acelerada debido al pH elevado de la orina. Aquí, el ácido salicílico y el acetilsalicílico se ionizan en su mayor parte, con lo cual se evita la reabsorción; por ello, en esas especies sólo resulta útil el uso de este analgésico si se administra cada 4-6 h. Al parecer el pH elevado de la orina determina la velocidad de excreción e incluso el grado de biotransformación en perros. Así, en una orina alcalina, el ácido acetilsalicílico se elimina más rápidamente (hasta el 85% como ácido salicílico), mientras que en una orina ácida habrá mucha reabsorción y, en consecuencia, tiempo para biotransformación. Los gatos son deficientes en ácido glucurónico y esto, aunado al pH ácido de su orina, les dificulta biotransformar y eliminar el ácido acetilsalicílico, que se acumula fácilmente e induce cuadros tóxicos. La vida media de este fármaco en los gatos es de 24-36 h y su biotransformación se presenta en la figura 44-4.

Indicaciones y dosis

El ácido acetilsalicílico mitiga con eficacia dolores como la cefalalgia, los musculares y diversos trastornos inflamatorios de piel y articulaciones. Se sabe que el ácido acetilsalicílico es incluso superior a los analgésicos narcóticos para los dolores del tipo de la artritis (óseo-muscular). Los dolores viscerales son refractarios a la analgesia con este fármaco. En el cuadro 44-5 se presentan las dosis recomendadas en diferentes especies.

Efectos adversos

Se sabe que la administración continua de ácido acetilsalicílico a perros, y sobre todo a gatos, induce irritación intensa y úlceras gástricas y duodenales. Este efecto se debe a que inhibe la generación de PGE_1, encargada de reducir las secreciones gástricas, que obviamente se verán aumentadas en los casos de medicación con dicho fármaco. Vale la pena recalcar que la úlcera gástrica y en general los efectos gástricos se presentan también con la administración parenteral del ácido acetilsalicílico. La intoxicación por éste es más común en gatos que en perros, quizá debido al núcleo fenólico del ácido acetilsalicílico, cuyo efecto tóxico en gatos es ampliamente conocido y en los cuales produce depresión, anorexia, necrosis hepática y en dosis altas posiblemente la muerte. En una sobredosis se observa hiperventilación (a consecuencia de la intensa acidosis), irritabilidad, psicosis, fiebre (paradójicamente), coma y colapso cardiovascular, complicado con úlceras gástricas y decremento de la agregación plaquetaria. La acidosis se produce por aumento de consumo de O_2 y producción aumentada de CO_2. Para que esto suceda en perros y se induzca hiperventilación, se requieren aproximadamente 35 µg/100 ml de sangre, es decir, una dosis aproximada de 3 g/perro adulto. Con dosis altas también aparecen signos auditivos que incluyen pérdida de la capacidad auditiva y tinnitus. El veterinario debe intentar la identificación de estos signos. Es obvio que la dosificación máxima se instituye en pacientes artríticos con dolores refractarios y en los que no es posible otro tratamiento. El ácido acetilsalicílico está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad, úlceras, trastornos vasculares, asma o insuficiencia renal. Debido a que el fármaco se une a proteínas plasmáticas, los pacientes con hipoalbuminemia pueden requerir dosis menores para prevenir la toxicosis. Existen informes de reacciones de tipo anafilactoide en pequeñas especies. Se ha relacionado la administración de ácido acetilsalicílico con el cierre prematuro del conducto arterioso en seres humanos, lo cual genera hipertensión pulmonar grave en el neonato. No se han realizado investigaciones similares en veterinaria pero el médico debe estar alerta y decidir si el beneficio de la dosificación justifica el riesgo.

Tratamiento de la intoxicación

El envenenamiento por salicilatos requiere lavado gástrico, alcalinización de la orina y promoción de la diuresis por hidratación del paciente.

Fenol → Ácido acetilsalicílico → Ácido salicílico

Fig. 44-4. Biotransformación del ácido acetilsalicílico.

Cuadro 44-5. Dosis recomendadas de ácido acetilsalicílico en diferentes especies

Indicaciones	Dosis por VO
Perros	
Como analgésico (alivio de dolores musculares), en casos leves de lupus discoide o eritematoso sistémico	10-20 mg/kg cada 12 h
Como antiartrítico, antiinflamatorio, antirreumático	25-35 mg/kg/8 h
Como antipirético	10 mg/kg cada 12 h
Para disminuir los problemas vasculares después de la muerte de filarias	5-10 mg/kg/día
Para disminuir la agregación plaquetaria, como antitrombocítico	0.5 mg/kg cada 12 h
Gatos*	
Como analgésico	10 mg/kg cada 48 h
Como antiartrítico, antiinflamatorio, antirreumático	25 mg/kg/día
Como antipirético	10 mg/kg/48 h
Como antitrombocítico y como tratamiento adjunto en casos de cardiomiopatía hipertrófica felina	10-25 mg/kg/48 h
Bovinos**	
Se ha recomendado en el tratamiento de la mastitis por *E. coli*	20-30 g/vaca/8-12 h
Como analgésico, antipirético (en este caso proporcionar la presentación granulada y administrar en el agua de bebida)	50-100 mg/kg/12 h
Caballos	
Como analgésico (en este caso proporcionar la presentación granulada y administrar en el agua de bebida)	10-20 mg/kg bid, sid
Cerdos	
Como analgésico	10 mg/kg/4-6 h
Aves***	
Como analgésico	5 g/250 ml de agua

*Gatos con función renal íntegra.

**En la vaca se requieren grandes dosis para mantener un nivel adecuado del fármaco en la sangre.

***Debido a que es un fármaco que se hidroliza rápidamente, el agua de bebida debe prepararse conforme se vaya utilizando, tomando en cuenta que mantiene sus propiedades por 12 h a temperatura ambiente.

Bid, dos veces al día. Sid, una vez al día.

Interacciones

El ácido acetilsalicílico es capaz de unirse a una gran proporción (80% o más) a los eritrocitos y a la albúmina, por lo que tiene el potencial de desplazar a otros fármacos, como las penicilinas y los derivados de la warfarina. Por lo tanto, la administración de ácido acetilsalicílico en un paciente inoxicado con warfarina o derivados de este anticoagulante puede ser letal.

Los fármacos que alcalinizan la orina (p. ej., bicarbonato de sodio) aceleran la excreción del ácido acetilsalicílico, y en contraste, los que la acidifican (metionina, ácido ascórbico, etc.) disminuyen esa excreción. La furosemida compite con el ácido acetilsalicílico cuando se va a excretar. El fenobarbital incrementa el metabolismo del ácido acetilsalicílico debido a que induce las enzimas hepáticas. Los corticosteroides pueden aumentar la depuración. El ácido acetilsalicílico puede inhibir la actividad diurética de la espironolactona.

Tiempo de retiro

Se recomienda que el tiempo de retiro en bovinos de carne o vacas sea de un día, y de dos días en aves y cerdos.

Derivados del ácido propiónico

Naproxeno

El naproxeno es un derivado del ácido propiónico con características farmacológicas similares a las de ibuprofeno y ketoprofeno. Es un polvo blanco cristalino con pKa de 4.1. Es prácticamente insoluble en agua y soluble en alcohol. Se encuentra en forma de sal sódica. Es fotosensible. En la figura 44-5 se presenta su fórmula estructural.

Farmacodinámica

Actúa como analgésico, antiinflamatorio y antipirético. Inhibe la ciclooxigenasa COX-1 y con esto la síntesis de prostaglandinas.

Farmacocinética

Cuando se administra a caballos por VO tiene biodisponibilidad de 50%. Al parecer su absorción no se altera por la presencia de alimento. Cuando se administra por VO a perros que han comido, se observa que la biodisponibilidad es de 68-100%. Se une en alto porcentaje a proteínas plasmáticas. Se metaboliza en hígado y puede detectarse hasta 48 h después de la última administración.

Indicaciones y dosis

CABALLOS: se le administra en dosis de 5 mg/kg/12 h por vía IV o 10 mg/kg cada 24 h por VO para dolores articulares y miositis; al parecer su efecto es ligeramente superior al de la fenilbutazona. Este esquema puede usarse por varios días hasta que se resuelva la miositis. La primera dosis puede administrarse por vía IV y las siguientes por vía oral.

PERROS Y GATOS: no se recomienda su administración en estas especies, pues es extremadamente agresiva para la mucosa gástrica.

Efectos adversos

Está contraindicado en perros; bastan una o dos dosis de naproxeno para inducir intensas hemorragias GI. Si persiste la dosificación, el paciente puede morir por choque hemorrágico y lesión renal. En el caso del gato, la reacción es ligeramente menos grave, pero aún tóxica y no se recomienda. Al parecer los efectos colaterales mencionados en perros y gatos no se repiten con la misma intensidad en el caballo, e incluso ha sido utilizado en yeguas gestantes sin efectos colaterales aparentes.

Interacciones

Debido a que el naproxeno se une en un gran porcentaje a proteínas plasmáticas, puede desplazar a otros fármacos que tengan la misma afinidad. Aumenta la duración del efecto de fenitoína, ácido valproico, anticoagulantes de uso oral, analgésicos, salicilatos y sulfonamidas. Cuando se administra con ácido acetilsalicílico disminuye su concentración plasmática y aumenta el riesgo de sufrir los efectos adversos (úlceras principalmente). Los geles de aluminio y óxido de magnesio reducen su absorción. El probenicid puede aumentar tanto su concentración sérica como su vida media del naproxeno. El naproxeno puede reducir los efectos diuréticos de la furosemida. Debe utilizarse con precaución en pacientes con problemas cardiacos.

Tiempo de retiro

Para caballos de carreras el tiempo de retiro es de 96 h cuando se administra una sola dosis y de 120 h con dosis repetidas.

Ibuprofeno

Su nombre químico es α-metil-4-(2-metilpropil)-ácido bencenoacético; ácido *p*-isobutil-hidratrópico (fig. 44-6); tiene peso molecular de 206.3 Da y su fórmula condensada es $C_{13}H_{18}O_2$. Es un sólido estable, cristalino, relativamente insoluble en agua y soluble en la mayoría de los solventes orgánicos.

Indicaciones y dosis

Es un antiinflamatorio no esteroideo con propiedades analgésicas y antipiréticas que lo hacen útil en el tratamiento de casos de dolor debido a artritis degenerativas. No está bien definido su uso en medicina veterinaria.

CH3
COOH
H3CO

Fig. 44-5. Fórmula estructural del naproxeno.

CH3
CH3
COOH
H3C

Fig. 44-6. Fórmula estructural del ibuprofeno.

Una dosis de 50-125 mg/kg es tóxica en el perro tanto para el tubo GI como para el riñón. La DL_{50} en ratones y ratas es de 495 mg/kg por vía IP y de 1 255 mg/kg por vía oral.

Efectos adversos

Está contraindicado en perros y gatos. Se ha relacionado su uso con necrosis papilar del riñón en pacientes sanos y con el desarrollo de problemas graves en el tubo digestivo (irritación y ulceración), por lo que deben buscarse otras alternativas.

Interacciones

El ibuprofeno inhibe la agregación plaquetaria, por lo que si se administra junto con anticoagulantes aumenta el riesgo de sangrado.

Ketoprofeno

Es un analgésico antiinflamatorio no esteroideo y antipirético. Su nombre químico es ácido 3-benzoil-α-metil-(±)-bencenoacético (fig. 44-7); tiene peso molecular de 254.3 Da y su fórmula condensada es $C_{16}H_{14}O_3$; tiene pKa de 5.02. Es sensible a la luz del sol.

Farmacodinámica

A parecer, el ketoprofeno es un inhibidor no selectivo de las ciclooxigenasas cox-1 y cox-2.

Farmacocinética

Las tabletas se absorben completamente y pueden administrarse con o sin alimento a perros y gatos. Se metabolizan en hígado y se excretan por la orina. Una vez que se administran por VO el efecto en perros y gatos comienza en 1 h; en caballos empieza a las 2 h de administrarla por vía IM o IV. En caballos sanos la concentración sinovial máxima es de 0.39 μg/ml a la hora de administrarlo por vía IV y en caballos con sinovitis es de 2.5 μg/ml; las concentraciones en el líquido sinovial tienden a ser más altas que las plasmáticas, lo que hace superior al ácido acetilsalicílico en este sentido. No existe un método estandarizado para medir la duración de su efecto.

O CH3 COOH

Fig. 44-7. Fórmula estructural del ketoprofeno.

Indicaciones y dosis

Perros: se recomienda como antiinflamatorio y como analgésico en caso de dolor de músculo esquelético, como antipirético y para disminuir las molestias posquirúrgicas. La dosis inicial es de 2 mg/kg por vía IM, IV o SC y puede continuarse hasta por cuatro días más con 1 mg/kg por vía oral.

Gatos: es útil para el tratamiento de la inflamación, contra el dolor del músculo esquelético, y para disminuir la fiebre y las molestias posquirúrgicas. La dosis inicial es de 2 mg/kg por vía IM, IV o SC junto con la administración VO de una dosis de 1 mg/kg/día (hasta por cuatro días).

Caballos: se recomienda el ketoprofeno inyectable a razón de 2.2 mg/kg/día para el tratamiento de inflamación y dolor de músculo esquelético. Sus efectos se inician en 2 h y duran 12-24 h. Con dosis de 6.6 mg/kg/día/12 días se produce erosión o ulceración gastrointestinal y oral; con 33 mg/kg/día/5 días ocurre laminitis; con 55 mg/kg/día/5 días se presentan depresión, inapetencia e ictericia.

Bovinos: es útil la administración de 3 mg/kg/día por vía IM o IV para el tratamiento de inflamación y dolor de músculo esquelético, como antipirético y para combatir el dolor en casos de mastitis en vacas. Con una dosis de 9 mg/kg/día/6 días pueden provocarse erosiones abomasales en becerros.

Efectos adversos

Debe tenerse especial cuidado de asegurar que la aplicación no sea intraarterial en caballos, pues las consecuencias pueden ser muy graves. Se recomienda la atención médica si el animal manifiesta sed exagerada. En la mayoría de las especies no se ha evaluado el efecto del ketoprofeno en fertilidad, gestación o salud fetal. Excepto bajo ciertas circunstancias especiales, no se recomienda su uso cuando existan los siguientes problemas: hipersensibilidad al ketoprofeno, úlceras GI, enfermedades hepáticas y renales y trastornos de la coagulación. Los animales con afecciones hemodinámicas se vuelven más vulnerables a la isquemia y al daño renal agudo por la inhibición de las PG. Los animales con terapias prolongadas son más susceptibles a padecer necrosis papilar renal. Provoca vasodilatación en los riñones.

Puede provocar vómito, diarrea y anorexia en gatos y perros. Con una dosis >20 mg/kg/día/90 días se produce anorexia, diarrea, melena y pérdida de peso en perros. Con dosis de 36 mg/kg/día ocurre toxicosis GI, hepática y renal.

En caballos puede presentarse erosión y ulceración de la mucosa glandular. No se ha evaluado en potros o ponies, los cuales son susceptibles a desarrollar úlceras gástricas con antiinflamatorios no esteroideos. En caba-

llos, los datos *post mortem* incluyen gastritis, hepatitis y nefritis.

Se distribuye hacia leche en cantidades pequeñas. La concentración en leche es <25 ng/ml después de 8-24 h de administrar vía IV 2.2 mg/kilogramo.

Tratamiento de la intoxicación

Para disminuir la absorción se recomienda un lavado gástrico. Es conveniente administrar líquidos. Si aparecen signos GI (inapetencia, diarrea, etc.), debe suspenderse la administración de ketoprofeno. Si los signos son leves puede reiniciarse el tratamiento.

Interacciones

El uso de ketoprofeno con otros antiinflamatorios no esteroideos puede incrementar el riesgo de que se produzcan úlceras GI y necrosis papilar renal. La administración de ketoprofeno con corticosteroides puede exacerbar los daños al tubo digestivo.

Tiempo de retiro

En Estados Unidos no puede usarse en animales de abasto. Su administración debe hacerse sólo bajo prescripción médica. Existen evidencias que demuestran que si el ketoprofeno se administra a razón de 3.3 mg/kg/día por más de tres días en cabras, ovinos y bovinos, se requieren al menos siete días de retiro para los animales destinados a la producción de carne y de 24 h para los productores de leche.

Carprofeno

El carprofeno es un derivado del ácido propiónico que se encuentra en forma de polvo cristalino; es prácticamente insoluble en agua. En la figura 44-8 se presenta su fórmula estructural.

Farmacodinámica

Tiene propiedades analgésicas, antiinflamatorias y antipiréticas; tales efectos se deben a la inhibición de las ciclooxigenasas 1 y 2 en el proceso de síntesis de prostaglandinas.

Fig. 44-8. Fórmula estructural del carprofeno.

Farmacocinética

Cuando se administra por VO en perros tiene 90% de biodisponibilidad. La $Cp_{máx}$ se alcanza en 1-3 h posdosificación. El 90% de la dosis se une a proteínas plasmáticas y tiene Vd de 0.12-0.22 L/kg. Se metaboliza en hígado, principalmente por glucuronación y oxidación. Alrededor de 70-80% de la dosis se elimina en heces y 10-20% en orina. La vida media de eliminación es de 8-12 horas.

Indicaciones y dosis

Perros: como antiinflamatorio y analgésico la dosis es de 2.2 mg/kg cada 12 h VO; para dolores crónicos y posquirúrgicos la dosis es de 4 mg/kg vía IV. Aunque se propone una toxicidad GI muy baja, se requiere de dosificación discontinua ajustada a la susceptibilidad de cada paciente.

Gatos: como antiinflamatorio y analgésico la dosis es de 2.2 mg/kg cada 12 h por vía oral.

Efectos adversos

Está contraindicado en animales con trastornos hematológicos, como anemia hemolítica. Debe usarse con precaución en animales geriátricos o con insuficiencia hepática o renal. Sus efectos van desde irritación GI hasta daño hepático, renal o hematológico. Dosis mayores a las indicadas producen hipoalbuminemia y melena.

Interacciones

Debe evitarse la administración de carprofeno con otros fármacos que irriten el tubo GI. Se une en gran porcentaje a proteínas plasmáticas y puede desplazar a otros fármacos. No se recomienda administrarlo con ácido acetilsalicílico. El probenecid incrementa la concentración sérica y la vida media del carprofeno. Reduce el efecto diurético de la furosemida.

Ácidos antranílicos. Ácido meclofenámico

El ácido meclofenámico es un derivado del fenamato. Su nombre químico es ácido N-(2,6 dicloro-*m*-tolil) antranílico (fig. 44-9). Es un cristal blanco, casi insoluble en agua. Su sal sódica es soluble en agua. Es un magnífico antiinflamatorio y además tiene propiedades analgésicas y antipiréticas.

Farmacodinámica

No se relaciona con otros antiinflamatorios no esteroideos ni salicilatos, indometacina o pirazolonas (fenilbu-

Fig. 44-9. Fórmula estructural del ácido meclofenámico.

tazona, dipirona). Aún no se conoce su mecanismo de acción, pero se ha postulado que tiene dos efectos: uno periférico de inhibir la migración leucocitaria al sitio de la inflamación con bloqueo de la síntesis de PG, y otro efecto central no definido con elevación del umbral del dolor a nivel corticotalámico.

Farmacocinética

Se absorbe bien cuando se administra por VO y la $Cp_{máx}$ se alcanza en 1-4 h. En estudios realizados en monos se detectaron las concentraciones más altas de ácido meclofenámico en plasma, hígado y riñón. Las concentraciones más bajas se detectaron en músculo esquelético, grasa, bazo, corazón y cerebro. El 99.8% del fármaco se une a proteínas plasmáticas. Atraviesa rápidamente la placenta pero aún se desconoce si se distribuye hacia la leche. Se informa que en el caballo tiene $T_{½}$ plasmática de 1.8-2 h. Al parecer la eficacia de este fármaco no se relaciona con su concentración plasmática, ya que al inhibir la cox-1, en mayor medida la cox-2 y marginalmente la lipooxigenasa de manera más permanente, su efecto continúa aunque ya no se detecta en plasma. Se metaboliza en mayor grado por oxidación en el hígado y se convierte en un metabolito activo (hidroximetilo), el cual posteriormente se oxida y da lugar a un metabolito inactivo (carboxilo). En los caballos, el ácido meclofenámico puede detectarse en orina hasta 96 h después de la última aplicación.

Indicaciones y dosis

En el cuadro 44-6 se resumen dosis, vía de administración, frecuencia y formulación del ácido meclofenámico para caballos y perros.

Perros: la dosis como analgésico es de 1.1-2.2 mg/kg/día VO. No deben administrarse más de 100 mg/perro.

Los tratamientos antiinflamatorios surten efecto a las 72-96 h y por lo general continúan durante cinco a siete días. La analgesia se logra 30-50 min después de su administración; en caso de tratamientos prolongados, debe reducirse la dosis hasta encontrar el nivel mínimo eficaz. Los autores han experimentado su uso en perros, con efectos similares a los de la dipirona; es necesario recordar que debe mantenerse una actitud alerta a los problemas GI. Los autores han utilizado dosis de 1-3 mg/kg/24-36 horas.

Caballos: se ha usado para diversos procesos inflamatorios en caballos, sobre todo los relacionados con la locomoción. La dosis ha sido de 2.2-4 mg/kg cada 12 h/5-7 días por VO, con una $T_{½}$ variable que fluctúa de 2 h 36 min a 8 h. Por vía IV, dosis de 2-4 mg/kg brindan una $T_{½}$ de aproximadamente 2 h. Son tóxicas dosis de 12-6 mg/kg por 45 días y los efectos consisten en úlceras, gastroduodenitis y hemorragias GI. Sin embargo, al parecer en dosis terapéuticas el fármaco es poco tóxico y puede administrarse diariamente por varias semanas.

Efectos adversos

Los efectos tóxicos son similares a los producidos por otros antiinflamatorios. Se le administra sólo por VO y con alimento; aunque la presentación de efectos colaterales es rara, debe suspenderse la terapéutica cuando se presenten cólicos, diarrea, disminución del apetito o cambios en la consistencia de la excreta. En ocasiones, se ha observado melena y disminución del hematócrito.

El ácido meclofenámico está contraindicado en pacientes hipersensibles con enfermedades GI, renales o hepáticas. Está relativamente contraindicado en pacientes con antecedentes de trastornos hematológicos o enfermedades asmatiformes. Los pacientes con hipoproteinemia pueden requerir de dosis más bajas para prevenir los signos de toxicosis.

Se ha demostrado que el ácido meclofenámico puede retrasar el parto en algunas especies, y por lo tanto debe evitarse durante la última etapa de la gestación. En roedores causa efectos teratógenos menores (anormalidades esqueléticas menores o retardo de la osificación con el uso crónico durante toda la gestación).

Cuadro 44-6. Dosis, vía de administración, frecuencia y formulación del ácido meclofenámico para caballos y perros

Especie	Dosis y vía	Frecuencia	Formulación
Caballos	2.2 mg/kg VO 5-7 días, un día sí y otro no	Sid, bid Sid, bid	Gránulos
Perros	1.3 mg/kg VO	24-36 h	Comprimido

Sid, una vez al día. Bid, dos veces al día.

Sin embargo, algunos estudios preliminares muestran que no tiene efectos en potros nacidos de yeguas que recibieron ácido meclofenámico durante la gestación. De cualquier manera, no se recomienda utilizarlo durante la gestación. En perros puede presentarse vómito, decremento de la hemoglobina, leucocitosis y pequeñas úlceras intestinales.

Interacciones

Debido a que el ácido meclofenámico se une en gran porcentaje a proteínas plasmáticas, puede desplazar a otros fármacos, incrementando su concentración sérica y la duración de su efecto. Entre estos fármacos se encuentran fenitoína, ácido valproico, anticoagulantes de uso oral, otros agentes antiinflamatorios, salicilatos, sulfonamidas y agentes diabetógenos. Cuando se administra junto con ácido acetilsalicílico, disminuye la concentración plasmática del primero y se incrementan los efectos GI adversos.

Indoles. Indometacina

La indometacina fue sintetizada en 1983 y es uno de los AINE con mayor especificidad para cox-1. Dados sus efectos colaterales se recomienda usarla en casos graves, como en artritis refractarias a otros analgésicos antiinflamatorios.

Tiene algunas aplicaciones en procesos osteoartríticos. Debido a que se ha utilizado casi exclusivamente en el ser humano, sus efectos farmacológicos aquí descritos se basan en la evidencia disponible para esta especie.

Farmacodinámica

La indometacina es al menos 10 veces más potente que el ácido acetilsalicílico como analgésico. Aún se desconoce si su efecto antiinflamatorio es la principal forma en que causa analgesia o si existe otro mecanismo. La indometacina tiene también efectos antipiréticos. Es probable que su mecanismo de acción se deba en gran parte a la fuerte inhibición de la síntesis de PG. Además, disminuye la morbilidad de leucocitos y promueve la fosforilación oxidativa.

Farmacocinética

Se absorbe bien en las vías GI; se une a las proteínas plasmáticas en 90% y su Vd es bueno, en parte por su fijación a proteínas tisulares. Alrededor de 50% se biotransforma por oxidación, 10% por conjugación glucurónica y 20% no se transforma. Se elimina tanto por heces como por orina.

Indicaciones y dosis

PERROS: la indometacina es un antiinflamatorio no esteroideo recomendado en casos de dolor debido a artritis degenerativa; sin embrago, el uso de este fármaco se asocia con hepatotoxicosis en perros y gatos y con hemorragias GI, por lo que algunos clínicos reservan su uso, pero algunos autores mencionan que pueden utilizarse 5-10 mg/perro/2 h y esta dosis debe reducirse en cuanto se detecta una buena respuesta analgésica. De hecho, se recomienda sólo usarlo por dos o tres días y junto con inhibidores de la secreción ácida y protectores de la mucosa.

Efectos adversos

Hasta 50% de los individuos que son medicados con indometacina sufren efectos colaterales que incluyen diversas manifestaciones de malestar gastrointestinal, entre las que se encuentran úlceras perforantes y pancreatitis. En ciertos pacientes el fármaco induce fuerte dolor de cabeza, mareo y confusión mental intensa. Puede producir neutropenia, trombocitopenia e incluso anemia aplásica.

Interacciones

La indometacina no debe administrarse junto con ácido acetilsalicílico, pues la inhibición de la cox-1 y los efectos adversos se presentan casi inmediatamente.

Derivados del ácido acético. Etodolaco

El etodolaco es un indol derivado del ácido acético que actúa como antiinflamatorio no esteroideo y que se encuentra en forma de polvo cristalino insoluble en agua pero soluble en alcohol y dimetilsulfóxido. En la figura 44-10 se presenta su fórmula estructural.

Fig. 44-10. Fórmula del etodolaco.

Farmacodinámica

Tiene propiedades analgésicas, antiinflamatorias y antipiréticas. Al parecer es más selectivo hacia la cox-2 que para la cox-1, lo cual significa que su actividad inhibitoria sobre las prostaglandinas inducidas durante el proceso inflamatorio es elevada. Sin embargo, inhibe la actividad de macrófagos, por lo que deberá evaluarse su eficacia en infecciones.

Farmacocinética

Se absorbe bien por vía oral en perros sanos. Su absorción es rápida y completa, aunque la presencia de alimento altera la velocidad de este proceso. La $Cp_{máx}$ se alcanza a las 2 h posdosificación. Se une en gran porcentaje a las proteínas plasmáticas. Se metaboliza por conjugación glucurónica. Se elimina vía biliar en las heces.

Indicaciones y dosis

Perros: el etodolaco se utiliza en perros mayores de un año para el tratamiento del dolor e inflamación asociados a osteoartritis, y la dosis es de 10-15 mg/kg/día por vía oral.

Efectos adversos

Está contraindicado en perros con problemas hepáticos, GI o hematológicos. No se ha establecido su seguridad en perras gestantes, en lactación o pies de cría. Provoca en ocasiones vómito, regurgitación, diarrea, letargo, hipoproteinemia, urticaria, cambios de comportamiento e inapetencia. En casos más graves se producen úlceras gastrointestinales.

Interacciones

No debe administrarse junto con otros fármacos que se unan en gran porcentaje a proteínas plasmáticas o con otros analgésicos no esteroideos, debido a su potencial ulcerógeno. El ácido acetilsalicílico disminuye la concentración plasmática del etodolaco e incrementa la probabilidad de que se produzcan úlceras gástricas. El probenecid incrementa la concentración sérica de etodolaco. Éste reduce el efecto diurético de la furosemida e incrementa la concentración plasmática de digoxina.

Derivados del ácido aminonicotínico. Meglumina de flunixina

La flunixina es una anilina halogenada que se deriva del ácido nicotínico. Su principal sal es la meglumina. Su nombre químico es ácido 2-[[2-metil-3-(trifluorometil)-fenil]amino]-3-piridincarboxílico. Desde el punto de vista de la capacidad analgésica, se dice que es muy superior o al menos comparable a pentazocina, fenilbutazona y aun a meperidina y codeína. Sin embargo, su notable efecto antiinflamatorio puede considerarse uno de los más altos entre los AINE, incluso comparable al de los esteroides (fig. 44-11).

Farmacodinámica

En particular, la flunixina inhibe la producción de PG y leucotrienos liberados por los efectos citotóxicos de toxinas bacterianas y endotoxinas. Se ha especulado que además de actuar sobre la ciclooxigenasa puede tener efectos notables a nivel central. El efecto no es inmediato; alcanza su máximo a las 2 h y puede durar 12-36 h. Al compararse sus efectos analgésicos con los de la xilacina, se ha mencionado que esta última es superior a la flunixina en el tratamiento del cólico en equinos, pero su administración conjunta puede considerarse adecuada y complementaria.

Farmacocinética

En el caballo se absorbe rápidamente cuando se administra VO, tiene biodisponibilidad de 80% y alcanza concentraciones máximas en 1.5-2 h, cuando se manifiesta su efecto máximo y dura aproximadamente 36 h, aun cuando no se detectan ya concentraciones plasmáticas, lo que se debe a que la unión a la cox, principalmente cox-1, perdura por más tiempo. No se conoce aún el porcentaje de flunixina que se une a proteínas o cómo se distribuye en el organismo. La $T_{½}$ de eliminación en el perro es de 3 h 40 min; en el caballo es de 1 h 48 min a 2 h; en la vaca es de 33½ h. En el caballo, 14% se

CH3
H
N
N
CF3
COOH

Fig. 44-11. Fórmula estructural de la meglumina de flunixina.

elimina por vía renal y el resto se elimina por hígado y secreciones intestinales. La flunixina se detecta en orina de equino hasta por 48 horas.

Indicaciones y dosis

Este compuesto es un analgésico de uso oral o parenteral de alta potencia analgésica, comparable con agentes narcóticos como la meperidina, con la ventaja de que no induce dependencia física, además de que se consigue sin las restricciones de los narcóticos. Tiene efectos antiinflamatorios bien definidos y muy intensos y también es antipirético. Se le considera útil en casos de choque séptico en dosis de 2.2 mg/kg. Se ha postulado que aumenta la supervivencia de pacientes con este problema. Por supuesto, entre sus usos clínicos están los de reducir la inflamación y todo tipo de dolores musculares y articulares (incluyendo la espondilitis) (cuadro 44-7). Diferentes autores han recomendado la meglumina de flunixina en diferentes dosis y para distintas especies, como se resume en el cuadro 44-8.

Uno de sus usos más comunes es en todo tipo de mastitis. De hecho, se ha comprobado que sólo la meglumina de flunixina, el ácido acetilsalicílico y probablemente el piroxicam y el ketoprofeno mejoran la actividad de macrófagos mamarios, o no interfieren en ella. Se sabe que el uso de AINE en la mastitis con o sin antibióticos reduce drásticamente la destrucción de tejido glandular y la tasa de reincidencias. En especial, se le recomienda como primera alternativa en cualquier inflamación de la ubre, en la mastitis por *E. coli* y como tratamiento adjunto en la metritis. Su efecto es abatir el malestar. Aumenta la penetración de antimicrobianos.

Se le ha usado con éxito en la terapéutica del choque tóxico. En tales casos disminuye la acidosis láctica, tiende a restablecer la presión sanguínea y atenúa el daño a los endotelios capilares. También disminuye la presión portohepática en sus etapas iniciales. Por ello, se le ha incluido como fármaco de elección en casos de choque séptico en dosis de 2.2 mg/kg por vía IV. El tratamiento con flunixina funciona mejor si se sospecha la posible ocurrencia de choque y se administra cuanto antes. Una vez establecido el choque, los efectos son menos notorios.

Efectos adversos

Está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a la fórmula, úlceras gástricas o enfermedades renales, hepáticas o hematológicas. Cuando se utiliza para el tratamiento de cólico puede enmascarar los signos cardiopulmonares y de comportamiento asociados con endotoxemia o daño intestinal. No se recomienda en bovinos utilizados como pie de cría y vacas gestantes, debido a que se desconocen los efectos que pueda tener.

Puede producir inflamación local, entumecimiento y sudación. No debe administrarse por vía intraarterial, ya que provoca estimulación intensa del SNC, ataxia, hiperventilación y rigidez muscular. Los signos son transitorios y por lo general no requieren tratamiento. Al parecer su uso resulta seguro en caballos, pero existe el riesgo de intolerancia GI, hipoproteinemia y anormalidades hematológicas. En caballos y bovinos no es frecuente la aparición de anafilaxia relacionada con la inyección IV rápida de flunixina.

En los perros, los efectos adversos más comunes son vómito, diarrea y ulceración GI, que se presentan a partir de la tercera dosis.

Interacciones

No se recomienda mezclar la flunixina inyectable con otros fármacos, ya que no se sabe con cuál es incompatible. Aún no se han realizado estudios de interacciones con otros fármacos, pero se sugiere que se tengan las mismas precauciones que con otros antiinflamatorios no esteroideos. Se recomienda tener precaución cuando se administre junto con otros fármacos con gran afinidad por proteínas plasmáticas como fenitoína, ácido valproico, anticoagulantes de uso oral, salicilatos, sulfonamidas y agentes antidiabéticos.

Además, debe utilizarse con precaución cuando se administre con warfarina, metotrexato u otros agentes ulcerógenos. Teóricamente se dice que la flunixina reduce los efectos diuréticos de la furosemida, pero el impacto clínico de esta interacción no está definido.

Cuadro 44-7. Indicaciones para meglumina de flunixina en caballos y perros

Especie	Dosis y vía	Frecuencia	Formulación
Caballos	1.1 mg/kg IV, IM, VO (<5 días) 2.2 mg/kg (dosis antiendotóxica)	Sid	Inyectable, gránulos o pasta
Perros	0.5-1 mg/kg IM, IV	24 h, 3 dosis máximo	Inyectable

Cuadro 44-8. Dosis en diferentes especies de meglumina de flunixina

Indicaciones	Dosis
Perros	
Como antiinflamatorio y analgésico	IM o IV: 1 mg/kg/día/no más de 3 días
Como antiinflamatorio es ideal en cirugía de ojo (disminuye la inflamación y las molestias relacionadas con ésta) Puede administrarse 30 min antes de la cirugía diluyendo la flunixina en solución salina hasta una concentración 1:9	IV: 0.25 mg/kg/día/1-2 días
Dilatación gástrica	IV:1 mg/kg
Obstrucción GI	IV: 0.5 mg/kg/1-2 veces al día/3 días
Como antipirético	IV, IM o SC: 0.25 mg/kg/12-24 h
Analgesia posquirúrgica	IV, IM o SC: 1 mg/kg
Gatos	
Como antiinflamatorio y analgésico en casos de dolor por cirugía y como antipirético (sólo en caso de no tener disponible otro analgésico menos agresivo)	SC: 0.25 mg/kg /12-24 h si es necesario
Bovinos	
Como antiinflamatorio y analgésico	IV o IM:1.1-2.2 mg/kg cada 12-24 h
Para el tratamiento de dolor por daño del nervio radial	IV o IM: 250-500 mg (si es necesario, repetir la dosis dejando pasar 2-3 días)
Caballos	
Cólico	IV o IM:1.1-2.2 mg/kg/día/5 días
	VO (pasta o gránulos): 1.1 mg/kg/día/no más de 5 días
Tratamiento de dolor moderado a intenso IV o IM: 1.1 mg/kg/12 h	
Aves	
Puede administrarse en casos de dolor, choque o traumatismos IM: 1-10 mg/kg	
Cerdos	
Analgésico IV, IM, SC: 1.1 mg/kg cada 8-12 h	
Otros	
Como antiinflamatorio y analgésico en conejos	SC o IM: 1.1 mg/kg/12 h
Como antiinflamatorio y analgésico en roedores	SC o IM: 2.5 mg/kg/12 h

Tiempo de retiro

Se recomienda un tiempo de retiro de rastro de siete días y de tan sólo 24 h para ordeña.

Pirazolonas

Las pirazolonas más conocidas son fenilbutazona, oxifenbutazona y dipirona. Estos fármacos ya no se usan en virtud de su toxicidad. Entre los efectos adversos los más graves y incluso letales son agranulocitosis y epidermodiosis necrosante (síndrome de Jyell).

Fenilbutazona

La fenilbutazona se utilizó desde 1949 y tiene propiedades antiinflamatorias, antipiréticas, analgésicas y uricosúricas. Es un AINE que se empleó en medicina humana para el tratamiento de problemas artríticos, pero su uso se descontinuó debido al gran número de efectos adversos que producía, incluyendo agranulocitosis. La bibliografía revela un patrón de uso y abuso de este fármaco por quienes trabajan con animales. Desde que apareció en el mercado veterinario, en el decenio de 1950, se convirtió en el AINE más utilizado en la práctica equina. Durante los últimos 20 años se le utilizó con éxito en el tratamiento de problemas musculoesqueléticos en el caballo. Su acción antiinflamatoria es similar a la de los corticosteroides y es por eso que puede ser útil en trastornos de artritis, bursitis, artrosis crónica, parálisis posterior y dolores crónicos asociados con alteraciones musculoesqueléticas.

La fenilbutazona es un derivado de la antipirina y la aminopirina; tiene como núcleo básico la fenilpirazolona (fig. 44-12).

Farmacodinámica

A la fecha se desconoce su mecanismo de acción, aunque se sabe que los fármacos colinomiméticos acentúan su efecto analgésico. Aparte de su efecto inhibidor de cox-1 y lipooxigenasas, presumiblemente estabiliza los lisosomas y evita con esto la liberación encadenada de autacoides vasoactivos. El efecto final será decremento de la vasodilatación capilar. Se ha estimado que tiene apenas 10% de la potencia de los salicilatos para la inhibición de cox-1; empero, su efecto antiinflamatorio puede ser superior.

Fig. 44-12. Fórmula estructural de la fenilbutazona.

Farmacocinética

La fenilbutazona es un ácido débil que se absorbe bien por las vías GI y alcanza valores sanguíneos terapéuticos a los 30 min; se prefiere esta vía a la IM, pues la absorción es incompleta. Se metaboliza lentamente por hidroxilación aromática dando lugar a la oxifenbutazona (que también tiene efectos analgésicos, antipiréticos y sobre todo antiinflamatorios) y a la hidroxifenilbutazona, que tiene actividad farmacológica comparable y se elimina con más lentitud. La fenilbutazona tiene cinética de orden cero y tiende a acumularse, por lo cual los tratamientos deben durar más de cinco días en el caballo o se debe utilizar un esquema discontinuo. La vida media en el caballo es de 3½-7 h; de 6-12 h en el perro; en la vaca de 40 h o más y en el cerdo de 2-6 h. En el caballo, 99% de la dosis se une a proteínas plasmáticas y puede desplazar a otros fármacos, como sulfonamidas y penicilina. Se excreta por orina y ejerce un efecto uricosúrico de gran utilidad en el tratamiento de la gota. Se excreta más rápidamente en orina alcalina.

Indicaciones y dosis

Se prefiere la administración VO para evitar el riesgo de la extravasación, debido a que es en extremo irritante. Si se aplica por vía IV, se recomienda el uso de un catéter largo. No se debe aplicar vía IM por el riesgo de inducir necrosis y formación de abscesos estériles. En el cuadro 44-9 se resumen las indicaciones de la fenilbutazona.

Caballos: entre las entidades clínicas que responden al tratamiento con fenilbutazona están osteítis pedal, bursitis del tendón cuneano, luxaciones menores, enfermedad navicular, laminitis, sobrehuesos, torceduras y enfermedades osteoartríticas. La fenilbutazona se caracteriza por tener un índice terapéutico estrecho en caballos. La concentración terapéutica en plasma recomendada es de 5-20 μg/ml. Cuando se utiliza para la laminitis en caballos, se administran inicialmente 4.4 mg/kg cada 12 h; si se utiliza fenilbutazona por más de dos días se recomienda reducir la dosis paulatinamente y estar alerta a la presentación de signos de toxicosis.

Efectos adversos

Dado que la fenilbutazona y sus análogos tienen cinética de orden cero, con tendencia a acumularse, los tratamientos no deben ser prolongados ni con dosis excesi-

Cuadro 44-9. Indicaciones para la fenilbutazona

Especie	Dosis y vía	Frecuencia	Formulación
Caballos	4.4 mg/kg 2.2 mg/kg 2.2 mg/kg	Bid el 1er. día Bid por 4 días Sid por 2 días	Tableta, polvo y pasta Se aconseja un periodo de descanso de 2-3 días si se continúa con la medicación
Perros	10-25 mg/kg VO 10-20 mg/kg por vía IV lenta y con catéter largo	Cada 8-12 h Cada 48 h	No existe; se adapta la de caballos
Gatos	4-5 mg/kg VO	36-48 h	
Bovinos	No se recomienda por su larga eliminación, pero en un caso necesario se utilizan dosis de 2-3 g/vaca	Cada 72-96 h	No existe; se adapta la de caballos

vas, en particular en pacientes debilitados, deshidratados o con deficiencia hepática o renal.

La toxicidad de la fenilbutazona en animales es menor que la observada en el ser humano; sin embargo, debe tomarse en cuenta que, dado que tiende a acumularse, la fenilbutazona favorece hemorragias intensas, estasis biliar y degeneración renal. Nuevamente, el gato es más susceptible al efecto tóxico. Por esta razón y a pesar de su reducida toxicidad en animales, se recomienda su uso sólo en casos refractarios a otros antiinflamatorios analgésicos. Además, induce trastornos GI como náusea, vómito e incluso úlceras. Es muy irritante si se aplica de manera extravascular, ya que causa necrosis de los tejidos.

Con la sobredosis o con la administración prolongada de dosis terapéuticas en caballos (2-4 g/caballo/día) se presenta anorexia, depresión, cólico, hipoproteinemia, diarrea, melena, pérdida de peso, edema ventral, petequias en mucosas, malestar GI, necrosis papilar renal, coma y muerte.

Se ha postulado que la formulación, la vía de administración, la raza y la edad son factores que influyen para que se presenten reacciones adversas por fenilbutazona.

Otros efectos son hemorragias, hepatopatías, nefropatías, fiebre, edema abdominal y facial, inapetencia, depresión, diarrea, pérdida de peso y a veces cólico; posteriormente pueden observarse signos clásicos de choque hipovolémico por hemorragia GI. La toxicosis puede ocurrir incluso semanas después de haber suspendido el tratamiento. Puede haber flebitis necrosante en venas portales después de la administración oral y en venas yugulares por vía IV. No se recomienda para el tratamiento de cólico. La administración VO de fenilbutazona con el estómago vacío induce lesiones a éste y al intestino delgado.

El forraje puede adsorber parte del fármaco y posteriormente liberarlo en el colon y el ciego, ocasionando un segundo pico de concentración plasmática, además de ocasionar ulceración de estos órganos. En comparación con los caballos, los ponies son más susceptibles a la toxicosis por este fármaco. Las lesiones que predominan en el tracto GI van desde pequeñas erosiones hasta ulceraciones masivas en colon y ciego. Se ha informado que grandes dosis por vía IV u oral ocasionan leucopenia con leucofilia subsecuente. En forma crónica se observa edema en la pared ventral de tórax y abdomen, hipoproteinemia e hipoalbuminemia de larga duración.

Debido a que la fenilbutazona incrementa la reabsorción tubular de Na^+ y Cl, este fármaco está contraindicado en pacientes con disfunción cardiaca, hepática o renal. En pacientes deshidratados puede causar necrosis de la cresta medular renal.

Hay estudios que sugieren que grandes cantidades de fenilbutazona atraviesan la barrera placentaria y penetran a la circulación fetal, con la posibilidad de causar intoxicación del feto. Cuando se administra a yeguas en lactación, la concentración de fenilbutazona en leche no excede de 2% de la concentración plasmática y en los potros lactantes no se detectan concentraciones del fármaco o de oxifenbutazona en plasma.

Interacciones

Fenobarbital, pentobarbital y difenhidramina aceleran su biotransformación por estimulación del sistema microsómico hepático. El probenecid aumenta la concentración de fenilbutazona. La administración de ranitidina sólo brinda protección parcial contra los efectos en la mucosa gastrointestinal.

Tiempo de retiro

Puede detectarse en orina hasta por unos siete días, aunque se ha calculado que la eliminación completa tarda aún más (hasta unos 60 días). El periodo de retiro de ordeña puede ser hasta de 15 días.

Es un fármaco de uso restringido en caballos de carreras y otros deportes ecuestres, por lo que deben

seguirse los lineamientos de cada competencia. Los métodos para cuantificar las concentraciones de este fármaco y sus metabolitos son muy variados, de manera que su sensibilidad, exactitud y reproducibilidad dependen de la técnica utilizada. Actualmente se utiliza la cromatografía de gases.

Oxifenbutazona

La oxifenbutazona (fig. 44-13) y la sulfinipirazona son en gran parte similares a la fenilbutazona, tanto en su efecto como en su toxicidad. La oxifenbutazona es el metabolito principal de la fenilbutazona, el cual se produce por hidroxilación aromática. También tiene efectos analgésicos, antipiréticos y sobre todo antiinflamatorios.

Dipirona

En 1938 se prohibió en Estados Unidos la venta de aminopirina, el precursor de este grupo. Más tarde se encontró el derivado fenil-dimetil-pirazolona-amino-metanosulfonato sódico de aminopirina que, aunque es más soluble y puede administrarse por vía parenteral (IM, SC o IV), tiene efectos tóxicos similares, aunque menos pronunciados que los de la aminopirina, en especial el de agranulocitosis. Sin embargo y como a menudo sucede, cuando se extrapolan datos farmacológicos entre especies, se cometen errores. En animales no se ha demostrado dicho efecto de agranulocitosis. En la figura 44-14 se presenta la fórmula estructural de la dipirona.

Farmacodinámica

La dipirona tiene un fuerte efecto analgésico, que en el caso de dolores viscerales llega a ser comparable con el de algunos narcóticos. Tiene un efecto antiespasmódico bien definido generado por relajación del músculo liso y además es antiinflamatorio y magnífico antipirético y reduce los niveles de síntesis de protrombina. Al parecer, también inhibe la agregación plaquetaria por bloqueo de las endoperoxidasas; es decir, bloquea la síntesis de tromboxanos aunque en dosis terapéutica también se inhibe la síntesis de prostaciclina.

Fig. 44-13. Fórmula estructural de la oxifenbutazona.

Fig. 44-14. Fórmula estructural de la dipirona.

Farmacocinética

En virtud de su notable efecto analgésico, se infiere que además de su acción periférica tiene un claro efecto a nivel central; por ello se cree que alcanza valores adecuados en el SNC y su efecto se establece entre 5-15 min después de la inyección IM y entre 20-30 min de su administración VO. La vida media de la dipirona en el perro es de 5-10 h, y 80-90% se elimina vía renal. Tiene cinética de orden cero o acumulativa, por lo que es muy importante manejar un esquema de dosificación discontinuo o en días alternos para minimizar la presentación de reacciones adversas.

Indicaciones y dosis

Es un agente antiinflamatorio, antipirético, antiespasmódico y analgésico. Se usa en clínica para abatir el dolor, reducir la fiebre y relajar el músculo liso (cuadro 44-10).

En Estados Unidos y Europa está prohibido el uso de dipirona en especies productoras de alimento, a causa del peligro potencial que pueden representar los residuos en productos de origen animal. Sin embargo, vale la pena señalar que no se ha documentado un efecto adverso en el ser humano que se pueda atribuir a los residuos de dipirona o a cantidades equivalentes administradas a modelos animales.

Efectos adversos

En la experiencia de los autores, la administración a largo plazo (un mes) de dipirona a caballos y perros no produjo daños en el sistema hematopoyético, aunque sí indujo un daño hepático moderado. Es claro que las condiciones de dosificación fueron extremas, pero en condiciones de uso clínico normal el efecto tóxico a este nivel es nulo.

Cuadro 44-10. Indicaciones y dosis de dipirona

Especie	Dosis y vía	Frecuencia	Formulación
Caballos	5-22 mg/kg IM o IV 15 g/caballo 11.1 mg/kg	Bid, tid; en casos graves qid – qid	Inyectable
Perros	25-28 mg/kg IM	12-24 h (dosis discontinuas)	Oral, inyectable, supositorio
Gatos	10-25 mg/kg IM	24 h (dosis discontinuas)	
Bovinos	50 mg/kg IM, IV	Bid, tid	Inyectable

El problema de la dipirona en animales productores de alimento se agrava si se considera la escasa o nula información que hay sobre la farmacocinética del producto en estas especies. Puede producir un estado parecido al de la sedición en dosis mayores a las recomendadas. Debido a que es muy irritante, no se recomienda la vía SC. Produce vómito, náuseas, dolor en el sitio de inyección, anemia hemolítica, hemorragias GI y aumento del tiempo de sangrado. No parece prudente su uso en animales con problemas hematológicos. Puede teñir la orina de rojo. Una sobredosis puede causar convulsiones.

Indicaciones

A pesar de que en seres humanos se contraindica el uso de dipirona junto con un fenotiazínico porque induce hipotermia intensa, en los animales se ha combinado en procedimientos posquirúrgicos, como revisión de suturas, limpieza de heridas, etc. No obstante, es necesario confirmar la conveniencia de esta combinación. La dipirona no debe utilizarse en animales que estén recibiendo algún tratamiento con fenilbutazona o barbitúricos, debido a que se altera el sistema microsómico hepático. Puede interferir o enmascarar la presencia de fármacos prohibidos en animales de carreras.

Tiempo de retiro

Cuando se administra una sola dosis de dipirona a caballos de carrera el tratamiento debe interrumpirse 36 h antes de que el animal sea sometido al examen de dopaje, y hasta siete días antes cuando se siguió un tratamiento de cinco días.

Cuando se administre a bovinos de engorda se recomienda un tiempo de retiro de 35 días, y para vacas productoras de leche, de siete días. No existen estudios que determinen que este tiempo es excesivo o demasiado corto.

Fig. 44-15. Fórmula estructural del piroxicam.

Oxicanos. Piroxicam

El piroxicam es un miembro de la familia de los analgésicos no esteroideos denominada oxicanos y su nombre químico es [4-hidroxi-1,2-benzotiazina-3-carboxamida] (fig. 44-15). Es un sólido cristalino soluble en agua. Estructuralmente no se relaciona con ningún otro antiinflamatorio no esteroideo.

Farmacodinámica

Como otros agentes antiinflamatorios no esteroideos, su actividad se debe a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas, pero se mencionan otros mecanismos que pueden ser importantes como la inhibición de la formación de peróxidos. Al igual que otros AINE, inhibe la cox-1 de manera específica. Inhibe la agregación plaquetaria y bloquea el proceso de inflamación. Su inhibición de la cox-2 es muy baja (fig. 44-16).

Farmacocinética

La presencia de alimentos altera su absorción por VO. Se une en gran porcentaje a proteínas plasmáticas. Se metaboliza en hígado y se excreta por la orina.

Indicaciones y dosis

Se utiliza para abatir la inflamación en diversas formas de artritis, miositis y espondilitis, como antipirético y

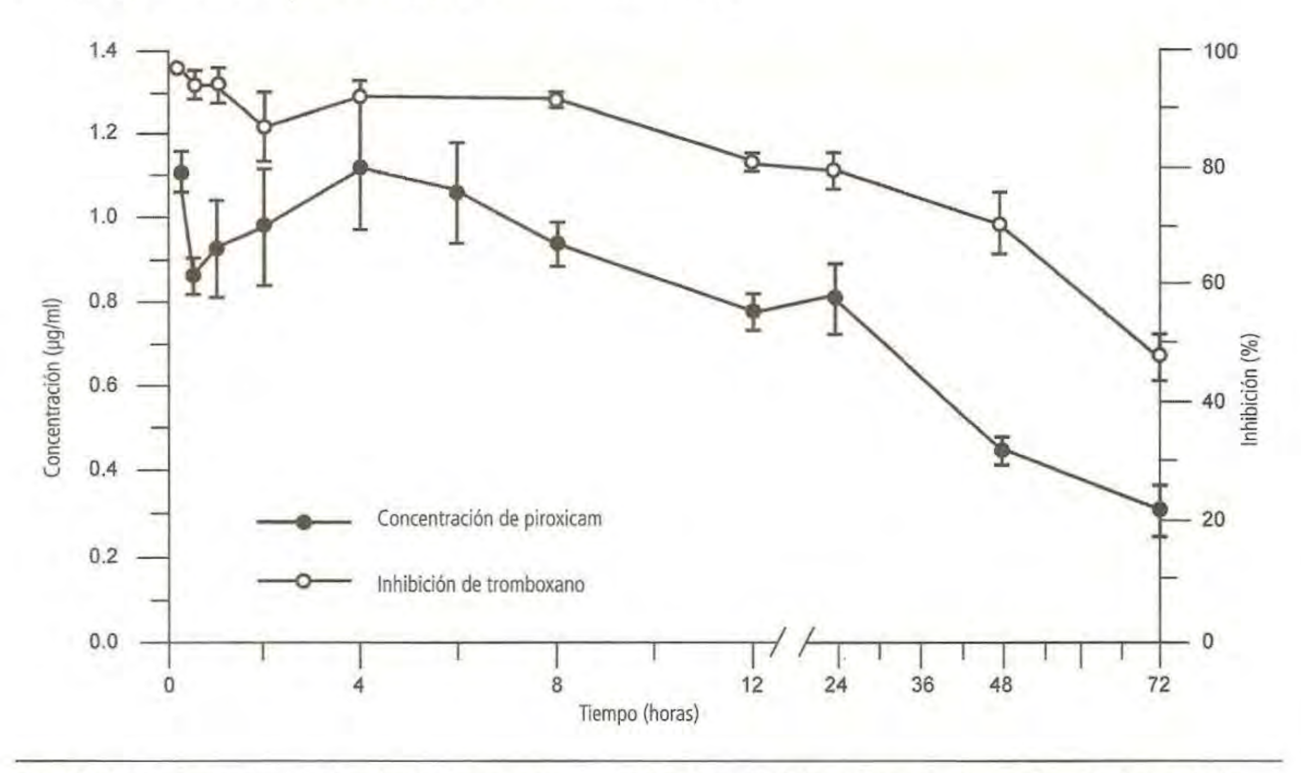


Fig. 44-16. Concentraciones medias de piroxicam en sangre e inhibición media del tromboxano en perros después de una dosis de 0.3 mg/kg.

aun como fármaco posoperatorio, para favorecer una recuperación de la cirugía menos molesta. Se le ha postulado como un buen analgésico antiinflamatorio para problemas musculares y osteoartríticos en perros, y la dosis que se ha utilizado es de 0.3 mg/kg VO, aunque con esquema discontinuo; es decir, cuatro o cinco días sí, dos o tres días no, durante cuatro semanas, dejando una semana sin fármaco para reiniciar otra vez el esquema hasta que el clínico lo juzgue necesario; la dosis puede incrementarse hasta 0.6 mg/kg en esquemas de corto plazo y en pacientes que lo toleren (cuadro 44-11). Se le ha utilizado como tratamiento adjunto en casos de carcinomas transicionales.

Gatos: se ha llegado a utilizar en casos de carcinoma de células transicionales en dosis VO de 0.3 mg/kg/24-48 horas.

Caballos: su uso será más notorio en casos de dolores musculares y articulares, así como para reducir la fiebre y no tanto para el control del dolor en pacientes con cólico.

Aunque se le ha usado en el caballo, no se ha establecido con exactitud la dosis. Se ha propuesto inicialmente la dosis de 0.3 mg/kg por VO (sonda nasogástrica) y quizá 0.1 mg/kg por vía parenteral. Por VO se obtienen picos de 5-6 µg/ml en 1-6 h y eliminación completa en 24 h, con una rápida fase de eliminación inicial.

Efectos adversos

Los autores han encontrado que hay pocos problemas con la administración de piroxicam en dosis aisladas y que su efecto ulcerógeno, nefrotóxico y hepatotóxico no

Cuadro 44-11. Indicaciones y dosis del piroxicam

Especie	Dosis y vía	Frecuencia	Formulación
Perros	0.3 mg/kg 0.6 mg/kg	24 h (esquema discontinuo) 24 h (por periodos cortos)	Gotas, comprimidos, supositorios
Equinos	0.3-0.6 mg/kg IV lenta o IM	Sid, bid	Inyectable (no más de 3 aplicaciones)
Bovinos	2-4 mg/kg IV lenta o IM	Sid, bid	Inyectable (no más de 3 aplicaciones)

fue mayor al de la dipirona cuando se le aplicó a perros por VO en dosis de 0.3 mg/kg durante una semana. En algunos estudios se ha visto una tolerancia marcada del perro a este fármaco en dosis de hasta 700 mg/kg, pero otros estudios indican toxicidad a bajas dosis, incluso de 0.28 mg/kg, con las que se ha encontrado que puede inducir hemorragia GI. Se ha informado de necrosis papilar renal en dosis de 1 mg/kg diario por lo que el veterinario no debe usar preparados destinados para medicina humana que tienen presentaciones de 20 mg. Está contraindicado en pacientes que hayan mostrado sensibilidad al ácido acetilsalicílico o a cualquier otro agente similar. Es responsabilidad del médico utilizarlo en pacientes con antecedentes de úlceras GI o trastornos de sangrado. Se ha observado que en ciertos individuos puede producir edema periférico, por lo que debe utilizarse con cautela en pacientes con función cardiaca deficiente. No se ha informado que tenga algún efecto teratógeno.

Existen otros efectos adversos que son comunes en seres humanos y que posiblemente se presenten también en perros, como son cefalea, tinnitus, alteración de resultados en pruebas de funcionamiento hepático, prurito y urticaria. Se encuentra en pequeñas cantidades en leche en las dos primeras ordeñas, y se recomienda un retiro de ordeña de 48 h (cuatro ordeñas al menos) y 15 días para rastro.

Interacciones

Debido a que se une a proteínas plasmáticas, puede desplazar otros fármacos que tengan la misma afinidad, como warfarina, fenilbutazona, etc. Debe recordarse que inhibe la agregación plaquetaria, por lo que puede provocar ulceración GI cuando se administra con warfarina, heparina, etc. y causar erosión GI cuando se combina con ácido acetilsalicílico, flunixina, fenilbutazona, corticosteroides, etcétera.

Paraaminofenoles o derivados del ácido fenilacético. Acetaminofeno

El acetaminofeno (fig. 44-17) es un polvo blanco, cristalino, inodoro y amargo, soluble en agua y alcohol, de reacción alcalina. Se conoce desde 1893, pero su utilización comercial se inició en 1949, cuando se le reconoció como el metabolito activo de la fenacetina (fig. 44-18) y la acetofenetidina. El compuesto inicial de este grupo, la acetofenetidina, ya se retiró del mercado debido a sus efectos colaterales (también es muy tóxica para perros y gatos). El acetaminofeno es un analgésico no opiáceo también conocido como paracetamol. Es un polvo blanco cristalino con ligero sabor amargo. Es soluble en alcohol.

Fig. 44-17. Fórmula estructural del acetaminofeno.

Farmacodinámica

Actúa de forma similar a los salicilatos. Es mejor antipirético que el ácido acetilsalicílico, pero tiene efectos analgésicos más débiles y carece de capacidad antiinflamatoria. No posee valor como antirreumático y no inhibe las endoperoxidasas que sintetizan prostaglandinas.

Para su acción analgésica se ha postulado un efecto central en el tálamo y sus radiaciones a la corteza cerebral, así como una acción tisular o periférica del tipo de los AINE. Su efecto antipirético se debe a su acción inhibidora de cox-2 en gran parte y a una acción vasodilatadora a nivel hipotalámico.

Farmacocinética

No existe mucha información veterinaria disponible dado que es muy tóxico en gatos y tóxico en perros. En los perros el metabolismo parece ser dependiente de la dosis, es decir, saturable. Se absorbe fácilmente por la vía GI y alcanza valores sanguíneos adecuados en 15-30 min, con duración variable de 3-5 h, dependiendo de la velocidad de excreción renal. Se absorbe mejor en el intestino que en el estómago. Se biotransforma de manera rápida y se conjuga con sulfato y principalmente con glucurónido (95%). Los metabolitos tienden a dar a la orina un color rojo pardo. Sólo 3% de la dosis se elimina sin biotransformar.

Indicaciones y dosis

Perros: aunque ocasionalmente se utiliza en esta especie en dosis de 10-15 mg/kg cada 8 h por VO o 10 mg/kg cada 12 h por VO, es hepatotóxico y no se le recomienda.

Equinos y bovinos: 20 a 25 g/animal por vía oral.

Aves y cerdos: se le ha utilizado en preparados antibacterianos para tratamientos de enfermedades respiratorias.

Fenacetina

Reducción

Acetaminofeno

Fig. 44-18. Biotransformación básica de la fenacetina a acetaminofeno.

Conejos y roedores: la dosis como analgésico es de 1-2 mg/ml en el agua de bebida.

Efectos adversos

Este analgésico tiene pocos efectos sobre el estómago y en equinos es una alterativa en pacientes sensibles a los salicilatos, además de que no altera la coagulación. Se recomienda en casos de fiebre y en dolores posoperatorios no muy graves y después de partos prolongados o difíciles. A pesar de ser menos potente que el ácido acetilsalicílico, su ventaja estriba en la nula incidencia de gastropatías. Aunque ya se ha mencionado, es importante puntualizar que el acetaminofeno no se recomienda para gatos ni perros pues induce hepatotoxicosis y cianosis por metahemoglobinemia, coma y muerte. En perros se requieren dosis mayores para inducir toxicosis, pero el efecto tóxico es similar y aunque se le puede llegar a usar, en realidad no hay justificación para hacerlo. Los perros no metabolizan el acetaminofeno tan eficientemente como los seres humanos y no se recomienda utilizarlo durante la fase posoperatoria (24 h) debido al riesgo de desarrollar hepatotoxicosis. No se ha evaluado su efecto en los parámetros reproductivos en veterinaria. Aun con dosis terapéuticas en perros, puede provocar daño renal, hepático, gastrointestinal y hematológico. En casos de sobredosis se recomienda el vaciado gástrico y tratamiento con acetilcisteína.

Está contraindicado en gatos, debido a que éstos son incapaces de metabolizarlo por glucuronación, lo que da por resultado la formación de metabolitos hepatotóxicos. Puede observarse metahemoglobinemia, hematuria e ictericia. Su uso se restringe a caballos, vacas, cerdos y aves. En animales jóvenes y con insuficiencia hepática tiende a acumularse induciendo toxicidad aguda, que se manifiesta como hepatotoxicosis, incluso en algunos animales sanos. La necrosis hepática puede ser letal, sobre todo en casos en que también se observa necrosis tubular renal con anuria. En forma aguda, una sobredosis induce debilidad, anorexia, mareo y entumecimiento de las extremidades. En gatos y perros hay cianosis, postración, convulsiones, coma y muerte.

Un probable antídoto para el acetaminofeno en gatos y perros intoxicados es la acetilcisteína en dosis de 70 mg/kg/6 h/1-2 días o el doble de la dosis en tres tomas a intervalos de 8 h. También puede utilizarse sulfato sódico por vía IV en dosis de 4.5 mg/kg al 1.6% a intervalos de 6-8 horas.

Interacciones

Es importante recordar que la acetofenetidina se usa en seres humanos como analgésico de vías urinarias y se le incluye en algunos preparados a base de ácido nalidíxico y ácido pipemídico; provoca toxicosis si se usa inadvertidamente en perros y gatos.

En dosis elevadas potencia el efecto de anticoagulantes como la coumarina o la inandiona. Está contraindicado en animales anestesiados con halotano. La administración crónica de acetaminofeno junto con otro analgésico potencia el efecto renal tóxico.

Antileucotrienos

Es difícil aun formarse una opinión concreta acerca del uso clínico de los antiinflamatorios antileucotrienos (leucotrín, ácido dihidroguaiarético, zafirlukast) en medicina veterinaria.

Farmacodinámica

Teóricamente, actúan inhibiendo la generación de leucotrienos, autocoides que fomentan la migración de leucocitos al sitio de la inflamación. Su efecto no es analgésico como tal, y se piensa que tienden a disminuir

la inflamación y resultan especialmente atractivos para procesos inflamatorios crónicos como artritis, espondilitis, artrosis y seudoartrosis, etcétera.

Indicaciones y dosis

Aún no se les ha aprobado para su uso en pequeñas especies en muchas partes del mundo, aunque en México ya se dispone de algunos preparados. Se requieren dosis continuas y por varias semanas para poder evaluar si su efecto es o no benéfico en cada caso.

Dado que actúan sobre los leucotrienos, sus efectos colaterales a nivel del tubo GI son mucho menores de lo que se observa con otros analgésicos.

Zafirlukast

El zafirlukast es un compuesto sintético que actúa selectivamente en receptores peptídicos para leucotrienos. Su nombre químico es 4-(5-ciclopentiloxi-carbonilamino-1-metil-indol-3-ilmetil)-3-metoxi-N-*o*-tolilsulfonilbenzamida. Tiene peso molecular de 575.7 daltons y su fórmula condensada es $C_{31}H_{33}N_3O_6S$. Físicamente es un polvo amorfo de color amarillo pálido; es insoluble en agua, poco soluble en metanol y soluble en tetrahidrofurano, dimetilsulfóxido y acetona. Se le conoce también como acolato y fue aprobado por la FDA desde 1996.

Farmacodinámica

Actúa bloqueando la acción de los leucotrienos, metabolitos del ácido araquidónico que actúan como mediadores químicos de la inflamación; los leucotrienos C4, D4 y E4 son derivados de una molécula precursora llamada A4. Se sintetizan en tejidos dañados y están relacionados con la respuesta inflamatoria; son potentes vasoconstrictores.

Farmacocinética

El zafirlukast se absorbe rápidamente después de la administración oral; la $Cp_{máx}$ se alcanza a las 3 h. El alimento disminuye su biodisponibilidad hasta en 40%. Se une a proteínas plasmáticas (99%). Su V_{ss}/F es de ~70 L y se distribuye moderadamente en los tejidos. Atraviesa la barrera hematoencefálica en una proporción muy baja. Se metaboliza de manera extensa; los metabolitos hidroxilados se eliminan por las heces. La depuración es de 20 L/hora.

Indicaciones y dosis

Se administra 1-2 h antes del alimento. No debe darse una dosis doble en caso de haber olvidado una toma.

Gatos: la dosis es de 1/4 a 1/2 tableta de 20 mg cada 12 h por vía oral.

Perros: la dosis es de 1-2 mg/kg cada 12 horas.

Efectos adversos

Puede producir vómito, diarrea y dolor muscular o articular. No se ha establecido si es seguro administrarlo durante la gestación, y debido a que se elimina por la leche, no debe proporcionarse a hembras que estén en lactación.

Los ratones toleran dosis de hasta 2 g/kg, que corresponde a 210 veces la dosis recomendada.

Interacciones

Inhibe la actividad de citocromos responsables del metabolismo de varios fármacos como diclofenaco, ibuprofeno, astemizol, eritromicina, verapamil, amitriptilina.

Debe tenerse cautela cuando se administra con warfarina, debido a que aumenta el tiempo de coagulación.

45 Analgésicos narcóticos

Este capítulo comprende:

Conceptos generales

El opio, extraído de la resina de la amapola (*Papaver somniferum*), es el sustrato que contiene a la morfina y constituye la sustancia prototipo de este grupo. Aunque existen limitaciones legales para conseguir y usar estos fármacos, en ocasiones se llegan a emplear, en especial en procedimientos de neuroleptoanalgesia y en el tratamiento de dolores intensos, como el cólico en equinos. Parcialmente purificada, la morfina se encontraba contenida en la tintura de opio o láudano, sustancia descrita por Paracelso. Sertuner la aisló y trabajó con ella en 1803. Debido a sus efectos eufóricos y de adicción, ya conocidos por los egipcios desde hace más de 4 000 años y trágicamente experimentados en la China del siglo XIX, la morfina y sus derivados son sustancias controladas estrictamente por las autoridades sanitarias de todos los países desde el segundo decenio del siglo XIX. Los mayores productores de morfina (Afganistán y Turquía) la expenden como sal sulfato estandarizada al 10%. Aunque no todos los fármacos narcóticos se extraen de la morfina, los receptores que ocupa este principio activo son materia de investigación constante, ya que definen la preferencia de análogos sintéticos y semisintéticos por ciertos receptores. Además, estos receptores son ocupados por péptidos endógenos llamados endorfinas, que entre otras funciones poseen la capacidad de bloquear el dolor.

Clasificación

Químicamente, existen dos tipos de derivados del opio:

a) Alcaloides derivados de la benzoisoquinolina, que no tienen efecto analgésico
b) Derivados del fenantreno, que tienen calidad analgésica variable

Se ha sintetizado además una considerable cantidad de compuestos con acción sobre los receptores de la morfina. Estos compuestos se clasifican en fenilheptalaminas, fenilpiperidinas, morfinanos, benzomorfanos y antagonistas de la morfina. Sólo algunos destacan por su efecto clínico; en el cuadro 45-1 se muestra una lista de los analgésicos narcóticos más importantes. Otra forma de clasificarlos es con respecto a su efecto sobre receptores específicos. En el cuadro 45-2 se presenta una clasificación con respecto a su potencia analgésica y su capacidad para unirse a receptores mu (μ) o kappa (κ). Para efectos prácticos, en medicina veterinaria sólo se utilizan algunas de las sustancias mencionadas.

Características de la analgesia con narcóticos

Los analgésicos del tipo narcótico actúan sobre varios tipos de receptores opioides, entre los que se incluyen los receptores mu (μ), kappa (κ), sigma (σ) y delta (δ). Al parecer, los fármacos con afinidad por receptores mu actúan a nivel de la sustancia periacueductal, de la manera en que lo hacen las encefalinas (opioides endógenos). También activan la liberación de serotonina en el SNC, induciendo analgesia y un sentimiento de placer o bienestar, según se describe en medicina humana. Los receptores kappa están relacionados con analgesia a nivel espinal, con disminución de la actividad motora y con el comportamiento. La interacción de opiáceos con ellos causa sedación.

Cabe recordar que el dolor se puede dividir en componentes sensorial y emocional. Es importante comprender que los analgésicos opioides o narcóticos tienden

Cuadro 45-1. Clasificación de los analgésicos narcóticos más importantes

Morfinomiméticos naturales derivados del fenantreno	Fenilheptilaminas	Fenilpiperidinas	Morfinanos	Benzomorfano	Antagonistas
Morfina	Metadona	Meperidina	Levorfanol	Fenazocina	Nalorfina
Oximorfona (Numorfan)	Propoxifeno	Fentanilo	Metorfán	Pentazocina	Naloxona
Hidromorfona (Dilantid)		Alfaprodina	Levalorfán		Levalorfán
Metildihidromorfina (Metopan)		Anileridina			
Codeína (Metilmorfina)		Difenoxilato			
Dihidrocodeína (Paracodin)					
Hidrocodona (Hycodan)					
Oxicodona (Percodan)					
Heroína (diacetilmorfina)					
Tebaína					

Cuadro 45-2. Opioides con efectos mu o kappa y su potencia y dosis en equinos

Opioide (mu)	Potencia relativa	Opioides (kappa)	Potencia relativa
Etorfina	10 000	Butorfanol	5
Fentanilo	100	Nalbufina	1
Hidromorfona	10	Nalorfina	1
Oximorfona	10	Pentazocina	0.2 a 0.5
Levorfanol	5	Etilketazocina	20
Morfina	1	U-50, 488H	4 a 5
Metadona	1		
Meperidina	0.1 a 0.5		
Codeína	0.1		
Propoxifeno	0.05		
Buprenorfina	0.05		

a suprimir principalmente el componente emocional del dolor. Así, el efecto de estos agentes en el dolor del ser humano ha sido descrito por los mismos pacientes humanos como "aún me duele pero ya no me importa". De tal manera el veterinario muchas veces tendrá que determinar si el paciente está semiconsciente pero sin dolor completo, ya que el componente emocional ha sido cancelado. Por otro lado, el veterinario no debe subestimar este componente, ya que la analgesia lograda con opioides es, en dosis adecuadas, suficiente para realizar incluso procedimientos quirúrgicos. Dichos fármacos también tienen efectos de anestésico local cuando se inyectan epiduralmente. Esto se logra por inhibición de la transmisión de impulsos.

Los opioides inducen efectos autonómicos que incluyen aumento de los movimientos de segmentación peristálticos, aumento del tono intestinal y disminución del peristaltismo propulsivo que hace avanzar el bolo fecal en dirección distal. El resultado es una defecación inmediata del contenido en recto y estreñimiento intenso posterior. "Se secan las heces", es el comentario de los clínicos que usan este tipo de productos. Es en este efecto en el que los derivados narcóticos loperamida y difenoxilato basan su acción antidiarreica, amén de su acción antihipersecretora intestinal.

Efectos adversos

A dosis bajas los narcóticos inducen efectos como sudación, hipertermia, taquicardia y taquipnea, pero con dosis altas inducen bradicardia y depresión respiratoria además de que inhiben la liberación de hormona antidiurética y la de hormonas gonadotrópicas, lo que puede afectar la fertilidad de yeguas. En particular en el caballo y el gato los narcóticos (excepto butorfanol) inducen estimulación del SNC, con movimientos de masticación, pataleo organizado y repetitivo, movimientos de lado a lado, vocalización, elevación de la cola y midriasis (en el perro y el ser humano se observa miosis). A dosis altas hay ataxia, temblores musculares, recumbencia y depresión del sistema nervioso central.

En el perro estos efectos son menos marcados, aunque también hay depresión respiratoria por decremento de la capacidad del centro respiratorio de reaccionar a valores elevados de CO_2. Hay liberación de histamina e hipotensión; los efectos a nivel intestinal son similares, pero se presenta una verdadera sedación, mejor conocida como narcosis. En los gatos también ocurre excitación del SNC con los opioides, y en general no se les recomienda en esta especie. Se han encontrado diferencias en la capacidad de los opioides de bloquear diversos dolores. Por ejemplo, el fentanilo parece tener buen efecto para la analgesia superficial, pero igualmente menor para el dolor visceral, y de hecho produce una respuesta visual y auditiva exagerada. Dados estos efectos excitatorios en el caballo, su uso debe realizarse con la administración previa de un fenotiazínico o de un agonista adrenérgico alfa como xilacina o detomidina.

Morfina

El sulfato de morfina es un polvo blanco cristalino sin olor; es soluble en agua y alcohol, pero insoluble en cloroformo o éter. El sulfato de morfina inyectable tiene pH de 2.5-6. Cuando se expone a la luz tiende a oscurecerse gradualmente. En la figura 45-1 se presenta la fórmula estructural de la morfina.

Farmacodinámica

Los efectos de la morfina pueden clasificarse como una mezcla de excitación y depresión en el SNC; ejerce efectos simpaticomiméticos, parasimpaticomiméticos y de liberación de histamina.

Fig. 45-1. Fórmula estructural de la morfina.

La morfina induce en el SNC un curioso efecto de sedación acompañado de cierto grado de bienestar, sobre todo si existía dolor en el momento de aplicarla. Este fenómeno puede explicarse, probablemente, en términos de la inhibición de las vías talámicas de transmisión del componente emotivo del dolor. Sin embargo, en un individuo sin dolor la sensación producida por la morfina se ha descrito como desagradable.

El efecto analgésico puede presentarse incluso en ausencia de sedación. La morfina resulta excelente analgésico para la mayoría de los dolores, excepto los osteoartríticos, para los cuales es preferible el suministro de agentes no narcóticos. Aunque se han realizado muchos estudios para determinar la forma en que actúa la morfina, aún no se ha determinado con certeza si la inhibición del componente emotivo o la inhibición del dolor en sí tienen mayor importancia en el efecto final, que es el incremento del umbral para el dolor.

Farmacocinética

La morfina y los alcaloides en general se absorben con facilidad de las vías GI, la mucosa nasal y los pulmones. El efecto es más marcado cuando se administra por vía IM y menos duradero cuando se suministra por vía GI. Alcanza niveles máximos de acción en un lapso de 30-45 min después de administrarla. La morfina se distribuye fácilmente en el organismo y cruza la barrera placentaria. Se acumula en hígado, riñones, pulmones y bazo. Curiosamente, la morfina en particular pasa en escasas cantidades la barrera hematoencefálica, a pesar de ser ese su sitio de acción. La morfina se biotransforma por conjugación convirtiéndose en morfina-3-monoglucurónido. Es claro que la especie deficiente en ácido glucurónico para dicha conjugación es el gato, por lo que aparte de ser tóxica por sí sola, la morfina tiende a acumularse, aunque su $T_{½}$ es de sólo 3 h. Sin embargo, tiene una segunda vida media en todas las especies, que es mucho más larga. La excreción es renal y representa el 90%; se elimina casi por completo en el transcurso de las primeras 24 h que siguen a su administración, aunque es posible encontrar trazas de la sustancia durante varios días. Entre 7 y 10% de la dosis se excreta por vía biliar en las heces. Debido a la rápida excreción y biotransformación de la morfina, su efecto analgésico no dura más de 2 h, pero puede detectarse en la orina de perros y caballos de carreras hasta seis días después de su administración.

Indicaciones y dosis

Otros derivados opioides se administran únicamente a perros, especie que al igual que el ser humano presenta miosis (pupila de cabeza de alfiler) tras el suministro del fármaco, en lugar de la notoria midriasis de las demás especies, que se asocia con liberación de adrenalina.

Los chinos utilizaron la morfina como antidiarreico, pues causa estreñimiento. La loperamida y el difenoxilato son derivados opioides con uso veterinario como antidiarreicos. En particular, la loperamida se usa en dosis de 1 mg/lechón, 0.4 mg/becerro y 0.2-0.4 mg/perro. La codeína y el dextrometorfano son dos alcaloides derivados de la morfina útiles como antitusivos. Finalmente, la morfina resulta útil en la terapéutica del edema pulmonar agudo, aunque no se conocen las bases racionales de este uso.

Perros: aparte de ser útil en la inhibición de dolores muy graves, la morfina puede usarse en perros como neuroléptico para neuroleptoanalgesia y como preanestésico.

En perros se administran 2 mg/kg para analgesia y la mitad de esa cantidad para preanestesia. Es preciso administrar antes atropina (0.04 mg/kg) para reducir las secreciones bronquiales. En el cuadro 45-3 se enumeran algunos usos y dosis de la morfina en perros. Debe tenerse precaución, ya que puede haber depresión respiratoria, emesis y aumento de las presiones intracraneal y ocular.

Los efectos cardiovasculares son mínimos. La sobredosis de morfina provoca paro respiratorio, por incapacidad del centro correspondiente de reaccionar a los valores de CO_2. Con dosis excesivas se presentan convulsiones. Es posible que ocurra defecación inmediatamente después de la administración, y en hembras gestantes puede prolongarse el trabajo de parto, por lo que no debe utilizarse en obstetricia. La broncoconstricción se presenta aunada al paro respiratorio. Una dosis mayor de 100 mg/kg es letal en el perro.

Tratamiento de la sobredosis

Cuando se presenten problemas respiratorios por sobredosis puede administrarse naloxona, iniciando el antagonismo competitivo con la mitad de la dosis de morfina.

Se menciona que en caso de excitación excesiva del SNC en gatos puede administrarse pentobarbital, pero

Cuadro 45-3. Indicaciones y dosis de morfina en las diferentes especies

Perros	
Indicaciones	**Vía y dosis**
Analgésico posoperatorio	IM o IV: 0.25-1 mg/kg SC: 0.25 mg/kg/1-2 h
Analgésico	SC o IM: 0.5-1 mg/kg
Preanestésico	SC: 0.1-2 mg/kg
Tratamiento adjunto de edema cardiógeno	IV: 0.1 mg/kg/2-3 min a efecto de reducir la dosis si se presentan disnea y/o ansiedad SC: 0.25 mg/kg
Diarrea por hipermotilidad	0.25 mg/kg
Antitusivo	SC: 0.1 mg/kg/6-12 h
Gatos	
Analgésico	SC o IM: 0.05-0.1 mg/kg/4-6 h*
Caballos	
Analgésico	IM o IV lenta: 0.2 mg/kg*
Cerdos	
Preanestésico	IM: 0.2-0.9 mg/kg
Analgésico	IM: 0.2 mg/kg
Caprinos y ovinos	
Analgésico	IM: 10 mg dosis total

*Se recomienda premedicar con xilacina (0.3-0.5 mg/kg IV) o acepromazina (0.02-0.04 mg/kg IV) para reducir la excitación.

debe tenerse precaución extrema debido a que ambos tienen un efecto depresor de la respiración.

Efectos adversos

No todas las especies reaccionan de igual manera al suministro de morfina. En el gato y el caballo, las dosis terapéuticas de morfina inducen delirio, desorientación, excitación y agresión. En vacas, cerdos y ovejas la reacción es impredecible y poco evidente debido a que por su pH y pKa, los narcóticos tienden a quedar secuestrados en el rumen, aun cuando se apliquen por vía parenteral.

Todos los opioides deben utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave, insuficiencia adrenocortical (síndrome de Addison) y en pacientes geriátricos o débiles. Lo mismo es válido en pacientes con hipertensión intracraneal y problemas abdominales agudos (p. ej., cólico), debido a que dichos fármacos pueden dificultar el diagnóstico de estos padecimientos. Por sus efectos sobre la vasopresina (ADH), los opioides deben emplearse con cautela en pacientes con uremia. La morfina está contraindicada en pacientes sensibles a analgésicos narcóticos y en pacientes que estén recibiendo algún fármaco inhibidor de la MAO (monoaminooxidasa). También está contraindicada en pacientes que presenten diarrea provocada por toxinas, las cuales deben ser eliminadas del organismo.

La morfina y sus derivados inducen depresión respiratoria variable, por insensibilización del centro respiratorio a los valores sanguíneos de CO_2. Cuando se presenta un aumento de presión intracraneal, este efecto es más grave. Debido a que la morfina induce depresión respiratoria en los cachorros, no debe aplicarse en cesáreas. Disminuye el reflejo tusígeno y produce broncoconstricción (posiblemente secundaria a la liberación de histamina). El fármaco induce vómito y prurito por liberación de histamina, lo que contribuye además a la hipotensión con vasodilatación, características de la aplicación de morfina.

En el aparato digestivo aumenta las contracciones, con peristaltismo desordenado y propulsión casi nula. El efecto neto es estreñimiento con contracción de esfínteres (nunca se debe aplicar en animales con cistitis) y pérdida del reflejo de defecación. La morfina contrae el esfínter de Oddi, aunque se le ha llegado a utilizar en el cólico iliohepático. Provoca náuseas y vómito. Generalmente los perros defecan después de que se les administró morfina. Los caballos muestran signos de cólico

moderado. Hay cambios de comportamiento y, con dosis altas, convulsiones. Puede entorpecer el desempeño de perros de trabajo.

Los bovinos, caprinos, caballos y gatos pueden presentar hipertermia, mientras que conejos y perros sufren hipotermia. Los animales neonatos, geriátricos o débiles son más susceptibles a los efectos tóxicos de la morfina, y por lo tanto pueden requerir dosis menores a las indicadas. En pacientes con enfermedades hepáticas graves puede prolongarse la duración de su efecto. En virtud de los efectos adictivos de la morfina y sus derivados en seres humanos, la venta de la sustancia está sometida a restricciones en todo el mundo. Los analgésicos opioides están contraindicados en pacientes que hayan sido atacados por algunas especies de escorpiones, como *Centruroides sculpturatus*, debido a que potencia los efectos de su veneno.

Interacciones

En gatos se puede administrar hasta 1 mg/kg en combinación con atropina y un tranquilizante fenotiazínico. Esta última combinación reduce en grado considerable los efectos indeseables de la morfina.

Debido a sus efectos excitatorios espinales no debe usarse en el control de crisis convulsivas debidas a estricnina y tétanos, pues agrava el problema. Fenotiazinas, antihistamínicos, fentanilo y sulfato de magnesio potencian el efecto depresor de la morfina.

Se ha demostrado que el sulfato de morfina puede ser compatible con las siguientes soluciones: dextrosa al 2.5, 5 y 10%, solución de Ringer con lactato y solución salina al 0.45 y 0.9 por ciento.

Los siguientes fármacos son incompatibles con la morfina: aminofilina, clorotiazida sódica, heparina sódica, meperidina, pentobarbital sódico, fenobarbital sódico, fenitoína sódica, bicarbonato de Na^+ y tiopental sódico.

El sulfato de morfina es incompatible con sulfato de atropina, clorhidrato de benzquinamida, tartrato de butorfanol, clorhidrato de clorpromacina, clorhidrato de difenhidramina, clorhidrato de dobutamina, droperidol, fentanilo, citrato, glucopirrolato, clorhidrato de hidroxizina, metoclopramida, lactato de pentazocina, clorhidrato de promacina, escopolamina y cloruro de succinilcolina.

Se menciona que interactúa con otros depresores del SNC (p. ej., agentes anestésicos, antihistamínicos, fenotiazinas, barbitúricos, tranquilizantes, alcohol, etc.) y deprime la respiración.

Clorhidrato de apomorfina

Su nombre químico es (R)-5,6,6a,7-tetrahidro-6-metil-4H-dibenzo[d,g]quinolin-10,11-diol (fig. 45-2); tiene peso molecular de 267.33 Da y su fórmula condensada es $C_{17}H_{17}NO_2$. Es soluble en alcohol, acetona y cloroformo y menos soluble en agua, benceno y éter. Es fotosensible, y si se expone al aire adquiere una tonalidad oscura. Es un emético que actúa a nivel central.

Farmacodinámica

Actúa sobre los receptores dopaminérgicos induciendo vómito. Tiene efectos estimulantes y depresores, de los cuales los primeros son los más fuertes.

Farmacocinética

Cuando se administra por VO se absorbe lentamente y su eficacia es impredecible, por lo que se prefiere la vía parenteral. Cuando se administra por vía IV en perros se produce emesis rápidamente; ésta tarda en presentarse unos 5 min en el caso de la vía IM. Se metaboliza en el hígado por conjugación y se elimina por la orina.

Indicaciones y dosis

Perros y gatos: la dosis como emético es de 0.04 mg/kg por vía IV o 0.08 mg/kg por vía intramuscular.

Efectos adversos

Puede causar depresión respiratoria, excitación o depresión del SNC e inducir bradicardia. Los eméticos son fármacos útiles en casos de intoxicaciones pero son de empleo delicado sobre todo en roedores, que tienen las paredes estomacales muy frágiles. Este fármaco está contraindicado en pacientes hipóxicos, disneicos o comatosos. Su empleo en gatos es delicado y el médico deberá evaluar si los beneficios son mayores que las desventajas. Es importante hacer énfasis en que no es conveniente provocar vómito cuando el perro ha ingerido de manera accidental sustancias con potencial corrosivo pues se generan lesiones laríngeas, faríngeas y del árbol respiratorio de mayor gravedad que el problema original.

OH
HO
N
H
CH_3

Fig. 45-2. Fórmula estructural del clorhidrato de apomorfina.

Cuadro 45-4. Indicaciones y dosis de fentanilo en perros y gatos

Dosis en el perro	Dosis en el gato	Duración del efecto	Comentarios
0.04-0.08 mg/kg IM, SC, IV	No se usa	2 h	Hiperacusia, depresión respiratoria, bradicardia, disminución del gasto cardiaco

Interacciones

Se presentan efectos aditivos con opiáceos o depresores del SNC. La naloxona revierte el efecto depresor del aparato respiratorio que produce la apomorfina. Cuando ocurre bradicardia por el uso de apomorfina se puede utilizar atropina.

Fentanilo

Las características de este analgésico se presentan en el capítulo de neuroleptoanalgesia. Se le considera un potente analgésico narcótico, con rápido inicio de acción (5-15 min) y de corta duración (1-2 h). Es 100-150 veces más potente que la morfina. Debido a sus excelentes efectos analgésicos se le ha combinado con un tranquilizante (droperidol) para lograr la neuroleptoanalgesia quirúrgica.

Indicaciones y dosis

Para analgesia contra dolores fuertes la dosis es de 0.1 mg/kg previa administración de atropina. Véase el cuadro 45-4.

Meperidina

La meperidina o petidina destaca por ser espasmolítico, además de analgésico y sedante. Se expende como un polvo incoloro, neutro y amargo; la sal clorhidrato es soluble en agua y suficientemente estable en solución. Su pKa es de 7.7-8.1 y su pH de 3.5-6. La meperidina es el compuesto prototipo de un grupo que incluye alfaprodina, inaleridina y difenoxilato. En la figura 45-3 se presenta su fórmula estructural.

Farmacocinética

Se administra lentamente y de preferencia por vías IM e IV. Aunque en general se absorbe bien cuando se administra VO, el efecto de primer paso limita su eficacia. La meperidina se biotransforma por desmetilación y por hidrólisis, para convertirse en normeperidina, ácido meperidínico y otros metabolitos sin actividad. Su vida media en gatos es de 42 min. Se excreta por vía renal, pero 40% de la dosis desaparece en el metabolismo del organismo. Alrededor de 5% del fármaco se elimina sin cambios por la orina.

Indicaciones y dosis

Tiene efectos muy similares a los de la morfina pero como analgésico es menos potente que ésta; su efecto se inicia rápido y dura 1-2 h. Además es antiespasmódico, sedante y preanestésico. Puede utilizarse en combinación con barbitúricos o con agentes inhalados. Véase el cuadro 45-5.

Perros: a continuación se indican las dosis necesarias para obtener algunos efectos en esta especie.

Como preanestésico: 2.5-6.5 mg/kg por vía intramuscular.

Como analgésico: 5-10 mg/kg IM o IV; se administra cada 2-3 h o como se requiera.

Como analgésico en casos de quemaduras: 3-5 mg/kg por vía intramuscular.

Como sedante: 5-10 mg/kg por vía intramuscular.

El efecto analgésico dura ~45 min-1 h. Puede administrarse por vía IV lenta.

Gatos: las dosis necesarias para obtener algunos efectos en esta especie son:

Como preanestésico: 2 mg/kg por vía intramuscular.

Como analgésico: 1-2 mg/kg por vía intramuscular.

Como sedante: 1-4 mg/kg por vía intramuscular.

CH_3 N O CH_3 O

Fig. 45-3. Fórmula estructural de la meperidina

Cuadro 45-5. Indicaciones y dosis de meperidina en perros y gatos

Dosis en el perro	Dosis en el gato	Duración del efecto	Comentarios
2-10 mg/kg vía IM	2-4 mg/kg vía IM	2 h	Hipotensión con la administración IV, inyección dolorosa

Bovinos: como analgésico la dosis es de 3-4 mg/kg SC o intramuscular.

Caballos: como analgésico la dosis es de 2-4 mg/kg IM. Puede causar excitación o hipotensión cuando se utiliza por vía IV. Algunos clínicos recomiendan administrar previamente acepromazina (0.02-0.04 mg/kg IV) o xilacina (0.3-0.5 mg/kg IV) para reducir los cambios de comportamiento no deseados.

Cerdos: como analgésico la dosis es de 2 mg/kg/4 h por vía intramuscular.

Caprinos y ovinos: como analgésico la dosis es de 200 mg IM (dosis total).

A diferencia del fentanilo, no deprime la respiración en el feto, por lo que suele usarse en partos difíciles.

Conejos y roedores: como analgésico la dosis es de 0.2 mg/ml de agua de bebida.

Efectos adversos

Aunque inicialmente (1939) se proclamaba un mínimo de efectos colaterales de la meperidina, en la actualidad se sabe que los de depresión respiratoria, aumento del tono vagal y dependencia son tan peligrosos como los de la morfina. Favorece la liberación de histamina. La meperidina induce hipotensión ortostática. Se ha informado de la presencia de depresión respiratoria, hipotensión con descenso de la frecuencia cardiaca, broncoconstricción y aumento de la temperatura en un máximo de 1-2°C. Puede ser muy irritante cuando se administra por vía SC, y de ser necesaria la vía IV debe administrarse lentamente porque puede causar hipotensión grave. Los efectos GI incluyen náusea, vómito y disminución de los movimientos peristálticos. En los perros provoca midriasis. Si se administra VO en gatos puede irritar la mucosa oral y provocar salivación. Los fármacos opioides deben administrarse con cautela a pacientes con hipoparatiroidismo, insuficiencia renal grave, insuficiencia adrenocortical y en pacientes geriátricos o muy debilitados. Debe tenerse especial cuidado cuando se utilice en pacientes con presión intracraneal aumentada o con problemas abdominales agudos (p. ej., cólico) debido a que puede dificultar su diagnóstico. Debe tenerse precaución extrema cuando se use en pacientes que sufren de enfermedades respiratorias graves (p. ej., edema pulmonar secundario a inhalación de humo). Está contraindicada en pacientes sensibles a analgésicos narcóticos, en aquellos que estén recibiendo inhibidores de la MAO (monoaminooxidasa), en animales con diarrea y en aquellos que hayan sido atacados por escorpiones *Centruroides sculpturatus*, debido a que potencia el efecto de su veneno.

Las dosis excesivas (4-6 mg/kg) inducen convulsiones en el gato; sin embargo, la administración crónica no provoca alteraciones significativas, excepto la dependencia psicosomática del paciente.

Tratamiento de la toxicosis

La naloxona es un fármaco que ayuda a contrarrestar los efectos de la sobredosis de meperidina, y si es necesario puede administrarse en repetidas ocasiones.

La meperidina tiene un efecto especial en el gato, en el que provoca excitación excesiva; en estos casos puede administrarse pentobarbital, pero debe tenerse en cuenta que ambos fármacos (meperidina y pentobarbital) tienen efectos depresores sobre la respiración.

Interacciones

Recientemente se observó que si los animales estaban medicados con propranolol (que en ocasiones se recomienda para evitar arritmias cardiacas), la administración de meperidina o de fentanilo podría inducir paro respiratorio letal con reducción drástica de la presión sanguínea.

Los autores encontraron que el suministro de meperidina en el paciente medicado con propranolol (bloqueador de receptores adrenérgicos) induce una drástica caída de la presión arterial, con paro respiratorio letal. Este efecto tan grave se puede bloquear o invertir con naloxona.

Etorfina (M-99)

La etorfina se sintetizó en Gran Bretaña en 1963. Produce sedación profunda y analgesia con catatonia, de ahí que se utilice para inmovilizar animales silvestres.

Este fármaco es un derivado alcaloide de la tebaína y tiene potencia impresionante. Su nombre químico es clorhidrato de 6-7-8-14-tetrahidro-metil-propil-6,14-endo-etonooriparina-metanol (fig. 45-4).

Indicaciones y dosis

La experimentación clínica con la neuroleptoanalgesia inducida por etorfina y fenotiazínicos en perros y gatos tiene buenas perspectivas, en especial por su amplio margen de seguridad, eficacia, potencia y posibilidad de terminar de inmediato con sus efectos al administrar un antagonista específico como la diprenorfina. La existencia de esta última permite el uso seguro de un fármaco de tanta potencia.

Aunque no se han establecido dosis específicas para perros y gatos, es factible utilizar dosis extrapoladas de especies silvestres en las que se ha probado metódicamente y en las que se usa para la captura (cuadro 45-6). La sedación e inmovilización que se logra no es total, pues el animal puede reaccionar a estímulos intensos, en especial a los ruidos.

Se requieren 500 μg/kg para las grandes especies silvestres, de tal suerte que 5 mg inmovilizan a un elefante y 1 mg será suficiente para un rinoceronte; 0.5. a 1 mg para osos adultos, etcétera.

Efectos adversos

Como la morfina, este fármaco causa depresión respiratoria, inhibición de los movimientos GI y tiene efecto antidiurético. En los perros, se ha afirmado que como efecto colateral a la neuroleptoanalgesia con etorfina-acepromazina se produce hipotensión, bradicardia y depresión respiratoria poco relevantes. En los caballos, se ha observado que produce efectos más graves, entre los que se encuentran un efecto nicotínico intenso con temblor muscular, midriasis, sudación, hipertensión y taquicardia. Quizá el efecto colateral más desagradable sea la parálisis intestinal prolongada por anorexia. Debido a esto es necesario que el anestesista cuente con fármacos de acción autonómica (noradrenalina, adrenalina, carbacol, pilocarpina, prometazina y propranolol) para contrarrestar dichos efectos colaterales. Es de notarse que sólo en el caso de la etorfina se recomienda la premedicación con propranolol. Con otros agentes narcóticos tal secuencia farmacológica provoca paro respiratorio y colapso cardiovascular.

Metadona

Puede encontrarse como sal clorhidrato, que es un polvo incoloro soluble en agua, alcohol y cloroformo. Fue sintetizada en el decenio de 1940 como respuesta a la necesidad creciente de analgésicos no activos y potentes durante la Segunda Guerra Mundial. Su efecto analgésico es igual al de la morfina y la dependencia física es similar. En la figura 45-5 se ilustra la fórmula estructural del clorhidrato de metadona.

Indicaciones y dosis

Se utiliza poco en la actualidad, tanto en medicina humana como en veterinaria. En perros y gatos aún no se ha determinado si es factible hacer un ajuste de la dosis con base en el peso.

Caballos: la dosis es de 0.05-0.2 mg/kg por vía IM o intravenosa.

Propoxifeno

El propoxifeno o dextropropoxifeno es un analgésico químicamente relacionado con la metadona que no

HO
O
NCH3
H3CO
H3C
HO
CH3

Fig. 45-4. Fórmula estructural de la etorfina.

O
CH3
CH3
N
CH3
• HCl
CH3

Fig. 45-5. Fórmula estructural del clorhidrato de metadona.

Cuadro 45-6. Dosis óptima para la captura y el manejo de mamíferos silvestres, con base en los datos proporcionados por diversos investigadores

Especie	Etorfina (mg/45 kg) (vía IM)	Diprenorfina (mg/45 kg) (vía IV)
Bovidae		
Antílope addax *(Addax naso maculatus)*	1.09	2.18
Borrego cimarrón *(Ovis canadensis)*	1.77	3.54
Ganado doméstico *(Bos taurus)*	0.42	0.84
Cervidae		
Venado *(Dama dama)*	0.98	1.96
Alce *(Alces alces)*	0.98	1.96
Tule wapiti *(Cervus)*	0.98	1.96
Elefantidae		
Elefante africano *(Loxodonta africana)*	9.0 ng (dosis total adulto)	18
Elefante asiático *(Elephas maximus)*	9.0 ng	18
Equidae		
Caballo *(Equus caballus)*	0.44	0.88
Caballo mongol *(Equus przewalski)*	0.44	0.88
Cebra *(Equus grevyi)*	0.44	0.88
Felidae		
Guepardo *(Acinonyx jubatus)*	0.25	0.50
León *(Felis leo)*	0.25	0.50
Canidae		
Lobo *(Canis lupus)*	3.2	3 a 8
Perro doméstico	3.2	3 a 8
Ursidae		
Oso negro *(Evarctos americanus)*	0.5	1
Oso grizzly *(Ursus horribilis)*	0.5	1
Oso polar *(Thalarotos maritimus)*	0.5	1
Suidae		
Jabalí *(Sus scrofa)*	1.1	2.2
Cerdo doméstico *(Sus scrofa)*	1.12	2.2
Cynopithecidae (monos rhesus)	0.4	0.8
Camelidae		
Camello dromedario *(Camelus dromedarius)*	0.31	0.62
Giraffida		
Jirafa *(Giraffa camelopardalis)*	0.31	0.62
Macropodidae		
Canguro *(Potarus tridactylus)*	0.35	0.62
Hipotamidae		
Hipopótamo *(Choeropsis liberiensis)*	6 (dosis total adulto)	12
Rinocerontidae		
Rinoceronte *(Rhinoceros unicornis)*	1	2
Rinoceronte negro *(Diceros bicornis)*	1	2
Rinoceronte blanco *(Diceros simus)*	1	2
Tapiridae		
Tapir *(Tapirus terrestris)*	0.29	0.58
Malay *(Tapirus inducus)*	0.29	0.58

induce adicción; fue sintetizado en 1953 (fig. 45-6). Su efecto analgésico es débil y es comparable al de la codeína. Se le encuentra como un polvo blanco amargo, poco soluble en agua y soluble en alcohol; se expande como sal clorhidrato y sal napsilato.

Farmacodinámica

El principal efecto analgésico se debe a una acción no medida por receptores de la morfina.

Farmacocinética

Se metaboliza rápidamente a norpropoxifeno, con vida media tres veces más prolongada que el propoxifeno. Es posible que el norpropoxifeno también tenga efectos analgésicos, aunque sólo representan la cuadragésima parte de los efectos del compuesto inicial. Este fármaco se elimina sobre todo por riñón; sin embargo, su vida media, depuración y Vd dependen de la dosis, por lo que se cree que tiene cinética de orden cero.

Indicaciones y dosis

Este compuesto puede ejercer analgesia local potente cuando se administra por vía SC. Se utiliza en dolores moderados de índole visceral o muscular, cefalalgias, etcétera.

Perros: por extrapolación de los datos en seres humanos se puede administrar propoxifeno a gatos y perros en dosis de 3-7 mg/kg por VO o IM. En los perros, las dosis terapéuticas de propoxifeno inducen analgesia, sedación y ataxia.

Caballos: las dosis son de 0.5-2.2 mg/kg por vía IM; pueden presentarse hipertensión, taquicardia, excitación del SNC, temblores y otros signos similares típicos de la administración de opioides a caballos. En estos últimos, se le ha utilizado como analgésico y estimulante del SNC y es común encontrar caballos de carreras excitados con propoxifeno.

Efectos adversos

A pesar de no inducir efectos adictivos, parece ser que el propoxifeno actúa en parte sobre los receptores de la morfina, pues la naloxona bloquea algunos de sus efectos analgésicos. De hecho, se ha postulado que sus acciones colaterales tampoco están mediadas por dichos receptores.

Los efectos colaterales por sobredosis en perros incluyen depresión respiratoria intensa, coma, convulsiones (quizá por su acción similar a la de los anestésicos locales), hipotensión, taquicardia y arritmias cardiacas.

Interacciones

Por lo general se le combina con otros analgésicos como ácido acetilsalicílico, acetaminofeno y cafeína, con los que se acentúa su efecto.

Pentazocina

Disponible desde 1966, este fármaco es un polvo de color blanquecino, casi insoluble en agua y soluble en solventes orgánicos. Se expende como sal lactato y clorhidrato. La pentazocina es una base débil con pK de 9. Es menos potente que la morfina y similar a la meperidina (fig. 45-7). Es un agonista narcótico utilizado para controlar el dolor moderado a intenso.

Farmacocinética

Tiene buena absorción por las vía IM, SC u oral. Debido a que sufre el efecto de primer paso, sólo 1/5 de la dosis llega a la circulación sistémica en pacientes con función hepática normal. Después de absorberse se distribuye

H_3C, N, CH_3, H_3C, O, CH_3, O

Fig. 45-6. Fórmula estructural del propoxifeno.

H, CH_3, N, H, CH_3, CH_3, HO, H_3C

Fig. 45-7. Fórmula estructural de la pentazocina.

ampliamente en los tejidos. En el caballo, 80% de la dosis se une a proteínas plasmáticas. Su efecto se inicia 15-30 min después de la administración, con duración de los efectos de 2-3 h. Atraviesa la placenta y se han llegado a medir concentraciones importantes en el suero fetal. Aún no se especifica la cantidad que pueda llegar a la leche. Se metaboliza principalmente en el hígado por oxidación y conjugación glucurónica; se excreta por vía renal. En el caballo, ~30% de la dosis se elimina como glucurónido. La pentazocina y sus metabolitos se han llegado a medir hasta cinco días después de la última aplicación. Se informan las siguientes vidas medias: perros 22 min, gatos 84 min, cerdos 49 minutos.

Indicaciones y dosis

A pesar de que no se le usa regularmente, se le puede calificar como un excelente analgésico en perros y gatos. En caballos también se le ha utilizado para tratar cólicos y dolores posoperatorios, con magníficos resultados. No produce efectos adictivos. Provoca sedación en perros y primates además del incremento del umbral al dolor.

Perros: como analgésico la dosis es de 1.5-3 mg/kg cada 4 h por vía IM o IV. El efecto dura ~3 h. En caso de que se repita la administración, debe utilizarse un sitio diferente.

Gatos: se recomienda utilizar otro tipo de fármacos, pero en caso de ser necesario la dosis de pentazocina es de 2.2-3.3 mg/kg por vía SC, IM o intravenosa.

Caballos: la dosis es de 0.33 mg/kg IV lenta en la vena yugular. En casos de dolor intenso puede administrarse una segunda dosis 15 min después por vía intramuscular.

Cerdos: la dosis es de 2 mg/kg/4 h por vía intramuscular.

Efectos adversos

Causa poca dependencia física; en dosis altas la depresión respiratoria es menor que con otros morfinomiméticos. En perros puede provocar salivación excesiva, temblores, emesis e inflamación en el sitio de aplicación. Con dosis de 6 mg/kg los perros muestran ataxia, temblores y convulsiones. Los caballos presentan ataxia transitoria. El uso de la pentazocina en gatos es controversial debido a que provoca reacciones eufóricas.

Como otros morfinomiméticos, la pentazocina aumenta la motilidad no progresiva de las vías GI y llega a inducir defecación. No se utiliza como preanestésico. Se ha demostrado que en perros provoca decremento de la presión, pero tal efecto es transitorio.

Todos los opioides deben utilizarse con precaución cuando se traten animales con hipoparatiroidismo, insuficiencia renal grave, insuficiencia adrenocortical y pacientes geriátricos o débiles. Como otros opioides, la pentazocina debe utilizarse con extrema cautela en caso de hipertensión intracraneal o problemas en el SNC. No se ha demostrado que sea teratógena.

Interacciones

Los siguientes fármacos son incompatibles cuando se mezclan con pentazocina: sulfato de atropina, clorhidrato de benzquinamida, tartrato de butorfanol, clorhidrato de clorpromazina, dimenhidrinato, clorhidrato de difenhidramina, droperidol, citrato de fentanilo, hidromorfona, clorhidrato de hidroxizina, clorhidrato de meperidina, metoclopramida, sulfato de morfina, perfenazina, proclorperazina, clorhidrato de promacina, clorhidrato de prometazina, escopolamina, aminofilina, amobarbital sódico, meglumina de flunixina, glucopirrolato, pentobarbital sódico, fenobarbital sódico, secobarbital sódico y bicarbonato de sodio.

No se recomienda utilizarla con agentes anestésicos, antihistamínicos, fenotiazinas, barbitúricos, tranquilizantes y alcohol.

Butorfanol

Es un agonista opiode estructuralmente relacionado con la morfina (fig. 45-8) que tiene efectos similares a los de otros opioides como pentazocina o nalbufina. Es un excelente analgésico para dolores moderados y graves, con escasos efectos colaterales. No obstante, aún no se dispone del producto en muchos países. Es un polvo blanco cristalino soluble en agua e insoluble en alcohol. Tiene sabor suave y pK de 8.6.

Farmacodinámica

Este fármaco es tres a cinco veces más potente que la morfina y actúa en receptores mu y kappa.

HO
OH
N

Fig. 45-8. Fórmula estructural del butorfanol.

Farmacocinética

Cuando se administra por VO o IM se absorbe por completo. Debido a que sufre del efecto de primer paso, sólo 1/6 de la dosis administrada alcanza la circulación sistémica. Se distribuye ampliamente y alcanza concentraciones altas en hígado, riñones e intestino. Las concentraciones en pulmones, bazo, corazón y tejido adiposo son iguales a las medidas en plasma. Alrededor de 80% del fármaco se une a proteínas plasmáticas. Atraviesa la placenta y el valor de butorfanol en el suero fetal es igual al materno. Se distribuye hacia la leche.

Se metaboliza en el hígado, principalmente por hidroxilación, pero puede utilizar otras vías como la conjugación. Tiene vida media de 3-4 h en el perro. La analgesia se establece en 10 min tras la aplicación IM, con efectos máximos en 30-60 min. Los metabolitos del butorfanol no tienen actividad analgésica. Tanto el butorfanol como sus metabolitos se eliminan por orina y por heces (11-14% de la dosis).

Indicaciones y dosis

El butorfanol se usa casi exclusivamente en caballos y perros; cuando no existe otra alternativa puede utilizarse en el gato. Además de sus propiedades analgésicas es antitusivo. Su costo y las manipulaciones que el veterinario realiza en otras especies le impiden su uso rutinario en cerdos, vacas, etcétera.

Caballos: se administra 0.02-0.1 mg/kg vía IV o IM; puede combinarse con acepromazina o xilacina.

Como preanestésico o para restricción química la dosis es de 0.01-0.04 mg/kg IV con 0.1-0.5 mg/kg de xilacina IV. Como antitusivo la dosis es de 0.02 mg/kg IM. El butorfanol tiene la ventaja de generar efectos mínimos a nivel del tubo GI y no altera el tránsito fecal; por ello puede ser útil en el tratamiento del cólico.

Perros: se hace evidente el efecto antitusivo y antiemético.

Como antitusivo la dosis es de 0.55 mg/kg cada 6-12 h por vía oral.

Como analgésico la dosis es de 0.4 mg/kg cada 2-4 h por vía IV, IM o subcutánea.

Como preanestésico la dosis es de 0.2-0.4 mg/kg IM y puede administrarse con 0.02-0.04 mg/kg de acepromacina intramuscular.

Gatos: se recomienda la aplicación de butorfanol junto con un tranquilizante en dosis de 0.4-0.8 mg/kg por vía IV o SC, con duración de la analgesia de 3-6 horas.

Bovinos: como analgésico en casos de cirugía en animales adultos la dosis es de 0.1 mg/kg por vía IV (yugular); previamente pueden administrarse 10 mg de xilacina.

Aves: se administran 3-4 mg/kg IM. En las aves se desconocen los efectos analgésicos, pero puede observarse que no actúa sobre la función respiratoria.

Conejos: como analgésico posquirúrgico la dosis es de 0.4 mg/kg/4-6 h vía SC. Puede combinarse con xilacina o ketamina.

Efectos adversos

En caballos puede presentarse excitación del SNC, golpeteo del piso, sacudidas de cabeza, estremecimiento y ataxia. Dichos efectos se han adscrito a la interacción del butorfanol con receptores sigma. Hay aumento de la frecuencia cardiaca y de la presión arterial. Se presenta cierta depresión respiratoria comparable a la que produce la morfina. El riesgo de dependencia física parece ser mínimo. Todos los opioides deben utilizarse con precaución en pacientes con hipoparatiroidismo, insuficiencia renal grave, insuficiencia adrenocortical, en animales geriátricos o muy débiles, con hipertensión intracraneal y alteraciones de SNC. No debe utilizarse en perros con antecedentes de disfunciones hepáticas o problemas cardiacos. Al parecer no es teratógeno.

Los efectos adversos más comunes en perros son sedación (ocasional), anorexia y diarrea. Al parecer no aumenta la liberación de histamina. La LD_{50} en perros es de 50 mg/kg. En caballos puede presentarse ataxia transitoria y sedación.

Tratamiento de los efectos adversos

Cuando los animales muestran signos de toxicosis puede administrarse naloxona por vía IV con terapia de líquidos, agentes vasopresores y ventilación mecánica.

Interacciones

No debe combinarse con depresores del SNC, p. ej., anestésicos, antihistamínicos, fenotiazinas, barbitúricos, tranquilizantes, alcohol, etcétera.

Parte IX

Fisiología y farmacología de la reproducción

46

Prostaglandinas: efectos fisiológicos y cometido en la reproducción

Este capítulo comprende:

Antecedentes

En 1930, Kurzrok y Lieb observaron que el semen humano era capaz de inducir contracciones y relajaciones en el útero aislado. Más tarde, Goldblat y von Euler descubrieron en 1933 y 1934, respectivamente, que dichas contracciones eran inducidas también por un ácido graso proveniente de la próstata de carneros, por lo que le dieron el nombre de prostaglandina. Su importancia biológica permaneció incierta durante varios decenios, hasta que en 1962 se aislaron en forma cristalina las prostaglandinas de las series E y F (PGE y PGF). En el decenio de 1970 se reconocieron los diversos procesos en que participan las prostaglandinas, y en 1973 Samuelsson y Hamberg descubrieron las series G y H. En 1975, los estudios de Vane sugirieron la existencia de un sistema de prostaglandinas que controlan la agregación plaquetaria. Así, Hamber y colaboradores descubrieron en 1975 el tromboxano (TXA_2) y su metabolito (TXB_2), sustancia proagregante de las plaquetas. Moncada y colaboradores en 1976, descubrieron la prostaciclina (PGI_2), sustancia antiagregante de las plaquetas.

Biosíntesis

Las prostaglandinas son ácidos grasos derivados del ciclopentano, que se sintetizan a partir de un precursor común, el ácido araquidónico prostanoico. Éste se deriva, a su vez, de diversos fosfolípidos, como los de la membrana celular, o bien se obtienen directamente de la dieta o indirectamente por acción de una enzima acilhidrolasa.

Las prostaglandinas en sí se originan de diversos estímulos físicos, químicos, hormonales y neurohumorales. Dichos estímulos transforman el ácido en dos líneas principales de prostaglandinas:

1. Los derivados de las lipooxigenasas, como el ácido 12-hidroperoxiaraquidónico (HPETE) y su derivado, el ácido 12-hidroxiaraquidónico (HETE), cuyas acciones son de orden inmunitario y de activación de macrófagos.
2. Los derivados de las ciclooxigenasas, que dan lugar a las prostaglandinas de las series E, F, G y H, además del TXA_2 de la PGI_2, por acción del tromboxano y la sintetasa de prostaciclina, respectivamente. Dicha secuencia se esquematiza en la figura 46-1.

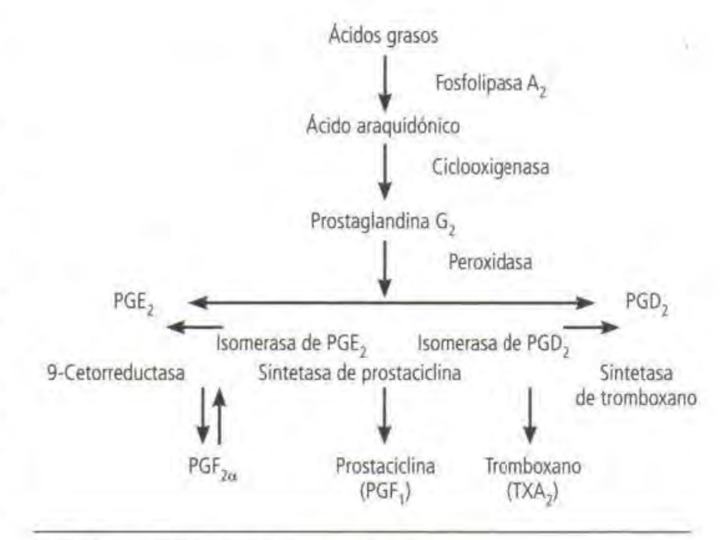


Fig. 46-1. Biosíntesis de las prostaglandinas.

Farmacodinámica

Al igual que todas las hormonas peptídicas y las catecolaminas, las prostaglandinas transmiten su mensaje hormonal utilizando el modelo de receptor móvil dentro de la membrana. Se postula que la prostaglandina se acopla a su receptor en la membrana celular, y que induce en éste un cambio electromagnético que le permite desplazarse entre las dos capas fosfolipídicas de la membrana, hasta acoplarse con la enzima adenilciclasa que se encuentra normalmente incluida en la membrana. El complejo prostaglandina-receptor-adenilciclasa induce la activación de AMPc, en un proceso que exige gasto de energía. El AMPc actúa como segundo mensajero dentro de la célula, de modo que activa los sistemas enzimáticos de las proteincinasas; esto da lugar a la respuesta fisiológica de la célula. Dicha respuesta puede incluir la síntesis de esteroides u hormonas polipeptídicas, alteraciones en la permeabilidad y aumento de la actividad linfocítica. El efecto del AMPc está limitado por procesos de biotransformación llevados a cabo por la enzima fosfodiesterasa en presencia de iones magnesio. Antes de ser metabolizado, el AMPc promueve la liberación de prostaglandina, con lo cual se establece una retroalimentación positiva a nivel celular, conforme al esquema de la figura 46-2.

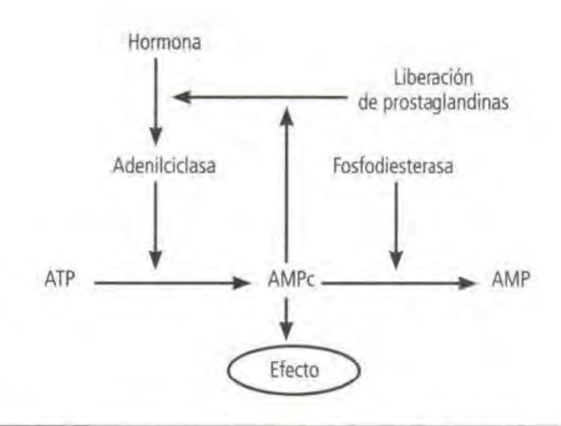


Fig. 46-2. Retroalimentación positiva de las prostaglandinas.

Farmacocinética

Las prostaglandinas se generan virtualmente en todo el organismo y su vida media biológica es corta. Por ejemplo, una dosis terapéutica de $PGF_{2\alpha}$ se elimina por completo en 6 h; la biotransformación del tromboxano y la prostaciclina es casi inmediata a nivel cardiovascular, y la vida media del TXA_2 es de unos 30 s, y de 3 min la de la PGI_2. Las prostaglandinas se biotransforman en gran medida por oxidación del C15, sobre todo a nivel de pulmón, bazo y riñón. En dicho carbono también se llevan a cabo procesos de reducción y de saturación. Además se biotransforman por oxidación del radical COOH y por oxidación de la cadena. Muchos de los metabolitos de las prostaglandinas se utilizan para la determinación de los valores plasmáticos de prostaglandinas por radioinmunoanálisis, por ser más estables. Así, para determinar las concentraciones plasmáticas de PGF_2 se utiliza el radioinmunoanálisis de la 13-14-dihidro-15-ceto-PGF_2.

Acciones fisiológicas

Los sitios donde se sintetizan las prostaglandinas son variados y más aún lo son sus acciones fisiológicas, de las cuales sólo se mencionan las más importantes.

Efecto de los prostanoides

Los prostanoides afectan la mayoría de los tejidos ejerciendo una amplia variedad de efectos. Se usan en ginecología y obstetricia. Ayudan a terminar la preñez, en la inducción del parto y para el tratamiento de la hemorragia posparto. En el aparato GI previenen la úlcera péptica. En pacientes con problemas cardiovasculares mantienen la apertura de ductos arteriosos hasta que se corrija quirúrgicamente el defecto. Inhiben la agregación plaquetaria durante la hemodiálisis.

Tromboxano y prostaciclina

En 1975, Vane descubrió que los esquimales tenían un tiempo de coagulación anormalmente prolongado, a pesar de que su consumo de grasas era elevado y de que incluso las historias clínicas indicaban que las trombosis y las enfermedades similares eran casi nulas en dichos individuos. Estudios posteriores han demostrado la existencia de dos prostaglandinas con acciones fisiológicas opuestas: el tromboxano (TXA_2) y la prostaciclina (PGI_2). El TXA_2 se aisló por primera vez de los trombocitos de equino y de ser humano. Posee vida media de 30 s y se degrada a tromboxano B_2.

Tromboxano

El TXA_2 promueve la agregación plaquetaria y tiene acciones constrictoras en la musculatura vascular. Se produce en los microsomas renales, en los pulmones, en bazo durante el choque cardiovascular y principalmente en las plaquetas, de tal manera que el contacto de estas últimas con la colágena induce sobreproducción de TXA_2 y agregación de plaquetas para promover la coagulación.

Prostaciclina (PGI_2)

El nombre químico de la prostaciclina es ácido (5Z,9α,11α,13E,15S)-6,9-epoxi-11,15-dihidroxiprosta-5,13-dien-1-oico; su fórmula condensada es $C_{20}H_{32}O_5$ y tiene peso molecular de 352.47 Da. Es inestable químicamente en soluciones acuosas. Existe la sal sódica y farmacológicamente es un inhibidor de la agregación plaquetaria.

Farmacodinámica

La PGI_2 se produce sobre todo en las células endoteliales y mantiene el equilibrio entre la agregación y la inhibición de las plaquetas. Sus principales efectos son inhibición de la agregación plaquetaria, vasodilatación y decremento de la secreción gástrica. Al parecer participa en la liberación de renina. La generación del PGI_2 a partir de la grasa de los peces explica el tiempo de coagulación prolongado y la baja presentación de trombosis en los esquimales.

Farmacocinética

Su vida media es muy corta, de entre 2 y 3 min, y se convierte a 6-ceto-$PGF_{1\alpha}$.

Prostaglandina E_2 (PGE_2)

Su nombre químico es ácido (5Z,11α,13E,15S)-11,15-dihidroxi-9-oxoprosta-5,13-dien-1-oico; ácido 7-[3-hidroxi-2-(3-hidroxi-1-octenil)-5-oxociclopentil]-5-heptenoico; su fórmula condensada es $C_{20}H_{32}O_5$ y tiene peso molecular de 352.47 Da. Aunque se produce en muchas partes del organismo, los principales sitios de síntesis parecen ser las células intersticiales de la médula de la corteza renal, la arteria pulmonar fetal, el útero y las vesículas seminales. Sus principales efectos son:

- Estimula la motilidad uterina en mujeres (más que la PGF_2) y además participa en gran cantidad de procesos fisiológicos, entre los que se incluyen diversos efectos de activación del sistema inmunitario.
- Produce vasodilatación y broncodilatación, promueve la natriuresis, aumenta la motilidad y la secreción gas-

trointestinal, y participa en la lipólisis y en la contracción del músculo liso de las vesículas seminales, de modo que contribuye a la contracción de los conductos genitales durante la eyaculación. Se cree que ayuda a regular la liberación de renina.

Prostaglandina $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$)

Su nombre químico es ácido (5Z,9α,11α,13E,15S)-9,11,15-trihidroxiprosta-5,13-dien-1-oico; ácido 7-[3,5-dihidroxi-2-(3-hidroxi-1-octenil) ciclopentil]-5-heptenoico; su fórmula condensada es $C_{20}H_{34}O_5$ y tiene peso molecular de 354.49 Da. Es soluble en metanol y cloroformo; menos soluble en agua. Puede permanecer estable hasta por dos años en recipientes que la protejan de la luz. Desde el punto de vista reproductivo ésta es la prostaglandina más importante. Se sintetiza en casi todos los tejidos del organismo, pues en la mayor parte de ellos se encuentra la enzima 9-ceto-reductasa.

Farmacodinámica

Inicialmente se especulaba sobre la existencia de un factor uterino que determinaba la vida del cuerpo amarillo (o cuerpo lúteo, CL) y finalmente se encontró que la $PGF_{2\alpha}$ es la causa de la luteólisis en la mayoría de las especies estudiadas hasta ahora. Se ha sugerido la manera en que la $PGF_{2\alpha}$ llega al cuerpo amarillo: si la $PGF_{2\alpha}$ pasara del endometrio a la circulación sistémica, se inactivaría al transitar por los pulmones, el bazo y el hígado, y por tanto llegaría en cantidades insuficientes al ovario. Esta dificultad se evitaría con el mecanismo de contracorriente, en donde la $PGF_{2\alpha}$ pasa del endometrio a la vena uterina y de ésta a la arteria uteroovárica que corre paralela a la vena en una sección, por medio de gradientes de concentración. Esta secuencia está esquematizada en la figura 46-3.

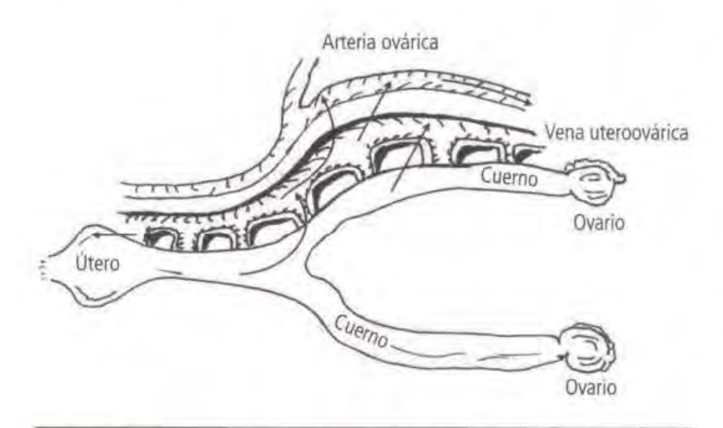


Fig. 46-3. Representación esquemática del paso de las prostaglandinas de la vena uteroovárica a la arteria ovárica por el mecanismo descrito como contracorriente.

Se ha sugerido que el mecanismo de regresión del cuerpo amarillo por efecto de la $PGF_{2\alpha}$ se debe a que disminuye el riego de dicho cuerpo, lo que interfiere en el aporte hormonal a éste; además, la $PGF_{2\alpha}$ parece tener efecto lítico directo sobre las células luteínicas. En el aparato reproductor femenino estimula la actividad del miometrio e induce relajación del cuello uterino (cervix).

Se ha propuesto además que la $PGF_{2\alpha}$ puede aumentar la cantidad de espermatozoides por eyaculación. Estudios recientes indican que la motilidad de los espermatozoides, y por ello su transporte en el aparato genital femenino, está ligada a la concentración de prostaglandinas en el semen. Además, otros estudios sugieren que en los toros, la liberación de hormona estimulante de las células intersticiales (ICSH) y testosterona es mediada por la concentración de $PGF_{2\alpha}$ en el plasma. Otras acciones de la $PGF_{2\alpha}$ son vasoconstricción y broncoconstricción.

Farmacocinética

No se mencionan datos específicos y sólo se sabe que su vida media es de minutos.

Indicaciones y dosis

Vacas: puede ser útil para la superovulación controlada en la inducción de nacimientos múltiples, en virtud de su capacidad de sincronizar los calores de los animales. Por esta misma razón, se utiliza en el trasplante de embriones en vacas, pues permite sincronizar a las receptoras con respecto a la donadora. Debido a su efecto luteolítico se utiliza para sincronizar vacas con estro silencioso; la dosis es de 25 mg por vía intramuscular.

Se utiliza en la terapéutica de diversas disfunciones del aparato reproductor como son quistes foliculares luteinizados, quistes luteínicos, piometras y endometritis, conjuntamente con antibióticos, momificación y maceración fetal, regresión de cuerpos amarillos múltiples generados por la superovulación y finalización de la preñez, incluyendo inducción del parto. Para esta última indicación se administran 25-30 mg vía IM en los días 5-150 de la gestación. Después del día 150 de gestación se administra junto con 25 mg de dexametasona.

En todos estos casos se ha observado que el tratamiento con prostaglandinas es bastante satisfactorio y a la fecha no se tienen noticias de algún efecto colateral.

En casos de piometra se administran 25 mg por vía intramuscular.

Cerdas: sus principales usos son sincronización de partos y tratamiento del síndrome de metritis-mastitis-agalactia (MMA), y en general en las condiciones en que sea precisa la regresión del cuerpo amarillo, como en la momificación de los fetos. Se les utiliza en el síndrome de lactación deficiente y como inductor del parto; la dosis para este fin es de 10 mg por vía intramuscular.

Yeguas: la $PGF_{2\alpha}$ y sus análogos químicos se utilizan en esta especie animal como inductores de la regresión del cuerpo amarillo; por ello, entre sus usos se pueden mencionar los siguientes: diestro persistente, terminación de seudopreñez, terminación de anestro lactacional si hay cuerpo amarillo, iniciación de los ciclos estruales en algunas yeguas con problema, inducción de luteólisis en metritis e inducción de aborto antes del desarrollo de las capas endometriales.

Es un agente luteolítico que ayuda a controlar el tiempo del estro y a inducirlo.

Para la sincronización del estro la dosis es de 5 mg/45 kg por vía intramuscular.

Perras y gatas: causa contracción del miometrio y relajación del cuello ueterino. En casos de piómetra la reducción del tamaño del útero no se hace evidente sino hasta después de 48 h de comenzado el tratamiento.

Perras: existen los siguientes protocolos:

- *Tratamiento de piómetra*
  a) 0.25 mg/kg/día/5 días vía SC. Pueden administrarse antibióticos (sulfa-trimetoprim, ampicilina).
  b) 0.025-0.25 mg/kg cada 12 h a efecto. Se comienza con la dosis más baja para observar los efectos. Para perras y gatas pequeñas se diluyen 5 mg de $PGF_{2\alpha}$ en 25 ml de agua inyectable estéril y se administra por vía intramuscular.

La terapia adjunta incluye la administración de antibióticos y duchas vaginales con yodopovidona.

- *Para el tratamiento de hiperplasia endometrial* se administran 0.1-0.25 mg/kg/día por no más de cinco días. Puede repetirse el tratamiento dejando un intervalo de descanso de dos semanas, pero la dosis será de 0.25-0.5 mg/kg. No se recomienda una tercera aplicación.
- *Como inductor del aborto:* se ha utilizado para inducir abortos hasta 15 días después de la concepción, utilizando una sexta parte de la dosis de cloprostenol administrada en vacas. Esta observación sugiere la necesidad de un fundamento experimental más detallado.

En el primer tercio de la gestación se administran 250 μg/kg cada 12 h/4 días vía SC. Es un tratamiento delicado que requiere monitoreo de la paciente.

Hasta la mitad de la gestación se administran 250 μg/kg por vía intramuscular.

Si la gestación se encuentra entre los días 30 y 43 se administra 0.1 mg/kg cada 8 h/2 días junto con 1-3 μg/kg de misoprostol intravaginal.

Gatas: se han propuesto las siguientes dosis para algunas indicaciones:

Para el tratamiento de la piómetra comenzar con 0.1 mg/kg vía SC e incrementar la dosis paulatinamente hasta llegar a 0.25 mg/kg vía SC en un lapso de cinco días.

Para inducir el aborto después del día 40 administrar 0.5-1.0 mg/kg vía SC. La expulsión del producto se lleva a cabo en 8-24 h. Es una práctica delicada que se deja a criterio del clínico.

Ovejas: la $PGF_{2\alpha}$ se utiliza también para sincronizar estros en esta especie, aunque el uso de esponjas intravaginales de medroxiprogesterona, además de la gonadotropina plasmática de la yegua preñada (PMSG), dan al parecer mejores índices de concepción. En general, la utilización en ovinos es como en las otras especies mencionadas.

En el cuadro 46-1 se registran los análogos de las prostaglandinas más utilizados y su dosificación por vía intramuscular en las diferentes especies.

Efectos adversos

No debe administrarse en hembras gestantes en las que no se quiera inducir el aborto, ni en animales que presenten enfermedades bronquiales. No debe aplicarse por vía IV. La gravedad de los efectos es dependiente de la dosis. Las reacciones aparecen en 5 min-6 h después de la administración y pueden persistir hasta por 30 minutos.

Perras y gatas: es de empleo delicado en animales mayores de ocho años de edad o con enfermedades cardiopulmonares, hepáticas o renales. Algunos clínicos mencionan que puede inducir piómetra de cuello uterino cerrado. Puede producir dolor abdominal, defecación (aun con dosis bajas), emesis, dilatación pupilar, taquicardia, ansiedad, hipersalivación y disnea (entre otros efectos). Los gatos exhiben aumento de vocalización. Los

Cuadro 46-1. Dosificación de análogos de las prostaglandinas en diferentes especies

Análogos de $PGF_{2\alpha}$	Dosificación (mg/animal)			
	Vaca	Yegua	Cerda	Oveja
Cloprostenal	0.5 mg	—	0.25 mg	0.125 mg
Dinoprost	25 mg	5 mg	—	—
Prostianlol	15 mg	7.50 mg	7.5 mg	—
Tiaprost	1.75 mg	0.45 mg	0.6 mg	0.225 mg
Fenprostaleno	100 mg	—	—	—

Cuadro 46-2. Antagonistas más conocidos de las prostaglandinas	
Antagonista	**Efecto sobre las prostaglandinas**
Ácido acetilsalicílico y derivados	Acetilación de la ciclooxigenasa
Indometacina	Inactivación de la ciclooxigenasa por otra forma
Naproxeno	Desconocido
Factor uterino en la implantación del blastocisto	Desconocido
Ácido 5,8,11,14-eicosatetraenoico	Sustrato análogo que compite con el ácido araquidónico por la ciclooxigenasa

perros y gatos muy susceptibles pueden morir. Aparentemente los perros son la especie más susceptible. La DL_{50} en la perra es de 5.1 mg/kg por vía subcutánea.

Vacas: con dosis 10-15 veces mayores a las terapéuticas, aumenta la temperatura corporal y produce salivación.

Yeguas: está contraindicada en caballos con trastornos vasculares o enfermedades GI, respiratorias o del aparato reproductor. En yeguas puede disminuir la temperatura corporal y producir debilidad; aunque es poco frecuente aumenta la frecuencia respiratoria y cardiaca. Puede producir ataxia y dolor abdominal.

Cerdas: se ha observado que produce eritema, prurito, defecación, ataxia, hiperpnea, disnea, espasmos musculares abdominales, además de que aumenta la vocalización y la salivación. Con dosis 10 veces mayores a la terapéutica produce vómito.

Interacciones

Los agentes oxitócicos potencian sus efectos.

Tiempo de retiro

No requiere de tiempo de retiro y hasta la fecha no se han establecido límites máximos tolerables.

Antagonistas de las prostaglandinas

En medicina veterinaria los antagonistas de las prostaglandinas son poco utilizados, aunque sus efectos en diversos procesos biológicos están bien definidos (cuadro 46-2). Por ejemplo, la administración de indometacina previene la implantación del embrión en roedores. Se ha postulado que en seres humanos el ácido acetilsalicílico y la indometacina pueden resultar útiles para la prevención de la trombosis, en virtud de que inhiben la sintetasa de tromboxano.

Además, se consideran antagonistas de las prostaglandinas los ácidos grasos saturados, antioxidantes (cresoles y xilenoles) y los corticosteroides.

En el cuadro 46-3 se presenta la clasificación de algunos receptores eicosanoides y sus vías de transducción de señales en músculo liso vascular y plaquetas.

Cuadro 46-3. Clasificación de algunos receptores eicosanoides y sus vías de transducción de señales en músculo liso vascular y plaquetas				
Tipo de receptor	**Agonista endógeno**	**Mecanismo de transducción**	**Efecto vascular**	**Agregación plaquetaria**
DP	PGD_2	AMPc	–	Inhibición
EP_1	$PGE:PGF_{2\alpha}$	IP_3-Ca^{2+}	Vasoconstrictor	–
EP_2	$PGE:PGE_1$	AMPc	Vasodilatador	Inhibición
FP	$PGF_{2\alpha}$	IP_3-Ca^{2+}	Vasoconstrictor	–
IP	PGI:PGE	AMPc	Vasodilatador	Inhibición
TP	$TXA:PGH_2$	IP_3-Ca^{2+}	Vasoconstrictor	Aumento

PG: prostaglandina; AMPc: adenosin monofosfato cíclico; IP_3: fosfolipasa CIP_3 –diacilglicerol vía proteincinasa-Ca^{2+}.

47 Tratamiento de la mastitis

Este capítulo comprende:

Bases farmacológicas del tratamiento de la mastitis bovina

La mastitis es una de las enfermedades que más afecta al ganado bovino lechero. Se presenta con mayor frecuencia durante el periodo de lactación, pero también se desarrolla durante el periodo seco, antes del parto o inmediatamente después de éste. La mastitis puede ser de origen infeccioso, mecánico o físico. Los signos clínicos que indican la presencia de la enfermedad son inflamación, dolor y rubor en la glándula mamaria, fiebre, y decremento o cese de la producción láctea; en ocasiones la enfermedad se torna sistémica para dar lugar a septicemia e incluso a la muerte.

Los microorganismos que suelen infectar la glándula mamaria son de diversos tipos: bacterias, hongos y levaduras. Desde una perspectiva histórica, se puede decir que la incidencia de mastitis no ha variado sustancialmente con el uso de antimicrobianos, no obstante que cada vez son más potentes y poseen un mayor espectro. Es posible que esto obedezca a la selección de poblaciones bacterianas en un nicho ecológico dado. En los decenios de 1960 y 1970, el tratamiento de las mastitis se hacía con el uso de preparados intramamarios contra bacterias grampositivas. La eficacia global superaba el 75% de los casos al primer tratamiento; sin embargo, si se consideran las pruebas bacteriológicas y los residuos, la eficacia es mucho menor, sobre todo porque a menudo no se aplican antimicrobianos en la dosis y durante el tiempo necesarios para lograr una eficacia máxima contra microorganismos que generan más resistencias y son más invasivos (como *Streptococcus uberis* y *Staphylococcus aureus*), en virtud de la exigencia del mercado de que las vacas afectadas vuelvan lo más pronto posible a la línea de ordeña.

La importancia económica de la mastitis se reconoce mundialmente, por lo que se han utilizado muchos fármacos para su tratamiento; sin embargo, como siempre ocurre en las enfermedades multifactoriales, éstos cambian con el tiempo y se deben revisar periódicamente. La mastitis sigue siendo la primera causa del uso de antibacterianos en veterinaria, y la producción de leche con residuos es uno de los principales problemas de inocuidad en los alimentos. Cuando se va a tratar un caso de mastitis se deben tener en cuenta tres aspectos fundamentales:

1. Eficacia
2. Razón costo-beneficio
3. Presencia de residuos de fármacos en la leche

Hasta ahora se han utilizado diversos fármacos de origen semisintético o sintético para el tratamiento de la mastitis, entre los que destacan antimicrobianos, antiinflamatorios, enzimas y antihistamínicos. Pero indudablemente, la herramienta más utilizada desde hace varios decenios son los antimicrobianos, con una amplia variedad de opciones terapéuticas que permiten afrontar el problema. Gracias a la diversidad de los antimicrobianos y de sus vías de administración, espectro antibacteriano y propiedades farmacológicas, se puede contar con tratamientos específicos para un tipo de agente infectante o para atacar una gran diversidad de agentes de manera empírica.

Sin embargo, es precisamente en esta fortaleza de los antibacterianos donde está su debilidad, ya que su uso indiscriminado ha generado la aparición de un número creciente de resistencias bacterianas. Es común que los antimicrobianos (β-lactámicos, aminoglucósidos, tetraciclinas, macrólidos, sulfonamidas, fluoroquinolonas, etc.) demuestren eficacia elevada o aceptable al momento de su introducción comercial a las granjas, pero debido a la presión selectiva que ejercen sobre los microorganismos, inducen con mayor o menor rapidez la aparición de cepas resistentes, lo que provoca el desuso del antimicrobiano recién introducido y obliga a la utilización de nuevas opciones o combinaciones.

Para instituir tratamientos con antimicrobianos es básico conocer su espectro y potencia, por lo que es necesario que el médico veterinario tenga conocimientos sólidos de farmacología. Por ejemplo, una vaca con mastitis puede tratarse con doxiciclina, pero los largos periodos de retiro hacen de este fármaco una opción poco práctica en la mayoría de los casos.

El clínico debe conocer la capacidad de difusión de los antimicrobianos. Si éstos son ácidos débiles, van a alcanzar concentraciones menores o iguales a las plasmáticas. Si son bases débiles (excepto aminoglucósidos y espectinomicina), alcanzan mayores concentraciones en leche que las encontradas en el plasma.

La buena distribución de un fármaco en tejidos es un claro reflejo de su liposolubilidad, de su constante de disociación (pKa), su pH y su unión a proteínas plasmáticas. Normalmente, la perfusión mamaria no constituye problema alguno, ya que en vacas sanas es hasta de 10 L de sangre/min. El fármaco ideal en la terapéutica de la mastitis debe presentar las siguientes características:

- Tener un espectro apropiado
- Alcanzar concentraciones antimicrobianas sin afectar otros sistemas
- Ser altamente liposoluble
- Unirse poco a proteínas plasmáticas

Como referencia a estas consideraciones, en el cuadro 47-1 se muestra la distribución potencial de los fármacos de uso parenteral e intramamario.

En un tratamiento ideal, el antimicrobiano debe alcanzar concentraciones adecuadas con respecto al

Cuadro 47-1. Clasificación de antimicrobianos por su potencial de distribución a la glándula mamaria después de su aplicación intramamaria y parenteral

Vía parenteral			Via intramamaria		
Buena	**Limitada**	**Baja**	**Buena**	**Limitada**	**Baja**
Sulfanilamida	Otras sulfas	Estreptomicina	Fluoroquinolonas	Penicilina G	Bacitracina
Eritromicina	Penicilina G	Neomicina	Sulfanilamida	Cloxacilina	Tirotricina
Oleandomicina	Cloxacilina	Kanamicina	Otras sulfas	Cefoxazol	Estreptomicina
Tilosina	Ampicilina	Aminosidina	Dapsona	Cefalonium	Neomicina
Espiramicina	Amoxicilina	Espectinomicina	Nitrofuranos	Cefapirina	Kanamicina
Lincomicina	Cefalosporinas	Gentamicina	Eritromicina	Cefacetrilo	Aminosidina
Clindamicina	Tetraciclinas	Polimixinas	Oleandomicina	Tetraciclina	Gentamicina
Cloranfenicol	Novobiocina	Vancomicina	Tilosina		Polimixinas
Trimetoprim	Rifampicina		Espiramicina		
Tianfenicol	Ácido fusídico		Lincomicina		
Florfenicol			Clindamicina		
Enrofloxacina			Ampicilina		
Norfloxacina			Amoxicilina		
Tiamulina			Hetacilina		
			Cefalexina		
			Cloranfenicol		
			Trimetoprim		
			Novobiocina		
			Rifampicina		

patógeno específico. Un aspecto de enorme importancia es que el fármaco aplicado se debe eliminar rápidamente del organismo, sin dejar residuos ni infecciones subclínicas. Se estima que la producción láctea se ve reducida en 9-45%, y se ha demostrado que para el tratamiento de las mastitis el uso de un antibacteriano es tan importante como el de un antiinflamatorio no esteroideo. En lo relativo al tratamiento de las mastitis, el médico veterinario debe tener presentes los siguientes puntos:

- No hay conocimientos absolutos, y debe estar preparado para el cambio que inducen los nuevos descubrimientos.
- El uso indiscriminado de antimicrobianos puede ser la causa de que la explotación pierda su rentabilidad.
- Un buen manejo reduce drásticamente el uso de antimicrobianos.
- La percepción empírica de eficacia debe ser comprobada experimentalmente con el método científico.

Un plan de control de mastitis debe contener por lo menos los siguientes aspectos:

- Selladores de pezones con antisépticos
- Secado de la vaca
- Tratamiento oportuno de la mastitis clínica
- Uso adecuado de equipo de ordeña
- Desecho de vacas con infección crónica
- Selección de vacas genéticamente resistentes a las mastitis más comunes
- Buenas prácticas de higiene y control de vectores, particularmente moscas (verano)
- Buen control de la nutrición (p. ej., la fagocitosis aumenta con dietas suplementadas con vitamina E y selenio)
- Reducción de estrés

Sólo en dos de los puntos antes mencionados se incluye a los antimicrobianos. Por ello, la información aquí contenida se debe ver como parte de un esfuerzo integral por reducir las mastitis. Más aún, el valor del tratamiento antibiótico en el control de la mastitis se ha sobrestimado. El uso de antimicrobianos puede aparentar éxito, pero se debe evaluar dentro de una perspectiva más amplia. Se ha encontrado que el efecto directo de la terapéutica intramamaria para lograr una curación total (clínica y bacteriológica) es de sólo 29%. Las causas de estos límites tan bajos pueden ser numerosas, pero la falta de un buen diagnóstico bacteriológico y de conocimiento de las propiedades farmacológicas de los antimicrobianos tiene una participación muy importante.

Al comparar y juzgar la eficacia de un antimicrobiano dado para el tratamiento de la mastitis, el clínico debe tener presente que:

- Existe un cierto porcentaje de curaciones espontáneas, especialmente en mastitis coliformes.
- El rango de curaciones varía según el estado de lactancia; p. ej., se considera bueno cuando al secado el

promedio de curaciones es de 73-90%, de 60-70% en mastitis subclínicas y de 62-70% en mastitis clínicas durante la lactancia.

- Pueden existir grandes diferencias terapéuticas entre hatos y aun dentro de un mismo hato.
- Además se debe considerar la influencia del tratamiento en infecciones posteriores y con otras variables farmacológicas, como formulación del producto, dosis y duración del tratamiento, si se realizó el tratamiento de un solo cuarto o de los cuatro al mismo tiempo *(blitz therapy)*, número de ordeños al día y los tratamientos auxiliares.

Pruebas de sensibilidad bacteriana

Terminología

CBO (*concentración bactericida óptima*): máxima tasa de mortalidad bacteriana.

CMB (*concentración mínima bactericida)*: inicio de la destrucción bacteriana.

CMI (*concentración mínima inhibitoria*): concentración necesaria para bloquear el desarrollo bacteriano.

CMA (*concentración mínima antibacteriana*): efecto antibacteriano apenas perceptible.

Pruebas de sensibilidad *in vivo*

A pesar de que no existe una buena correlación entre la sensibilidad antibacteriana *in vitro* e *in vivo*, para tomar decisiones terapéuticas suelen utilizarse las CMI. Normalmente no se considera que la inflamación de la glándula mamaria signifique infección, y por ello se debe iniciar de inmediato un tratamiento empírico, basado en la historia clínica del hato. No obstante, la identificación y el aislamiento del microorganismo, así como su sensibilidad *in vitro*, pueden ser de utilidad para la selección del tratamiento antimicrobiano. Para facilitar la decisión sobre un tratamiento antibacteriano, especialmente cuando se sospeche de *E. coli* así como cuando haya signos de enfermedad sistémica, aun sin aislamiento de la bacteria, se debe poner especial atención en la terapéutica de apoyo (p. ej., glucocorticoides, solución de calcio por vía IV, antiinflamatorios no salicilatos y sales minerales por VO). Las explotaciones más modernas y mejor manejadas evitan a toda costa el uso de antimicrobianos. También, se debe tener presente un patrón de susceptibilidades bacterianas (cuadro 47-2).

Cuadro 47-2. Fármacos de elección en la terapéutica intramamaria y sistémica de la mastitis bovina

Microorganismo	Vía	Antibacteriano y dosis (mg/kg)
B. cereus, C. perfringens	Parenteral	Penicilina G benzatínica y sódica (10/6 h, vía IV)
E. coli, Klebsiella sp.	Parenteral	Gentamicina (5/12 h, IM), polimixina B o florfenicol (20/12 h, IM), cloranfenicol o tianfenicol (50/12 h, IV), trimetoprim-sulfametoxazol (50/12 h, IV), tetraciclinas (20/12 h, IV), kanamicina (10/8 h, IM), enrofloxacina (5-10/12 h, IM, IV), norfloxacina (10/12 h, IM-IV)
	Intramamaria	Cefalosporinas de 2ª y 3ª generaciones; neomicina, kanamicina, gentamicina, ampicilina-cloxacilina o cefalosporinas, polimixina B, enrofloxacina y norfloxacina
F. necroforum	Intramamaria	Procaína; penicilina G; cloranfenicol; eritromicina; tetraciclinas
Hongos, levaduras	Intramamaria	Clotrimazol, natamicina, anfotericina B, ketoconazol, nistatina
Nocardia sp.	Intramamaria	Trimetoprim-sulfametoxazol, minociclina, amikacina *(poco éxito)*
Mycoplasma sp.	Intramamaria	Macrólidos, aminoglucósidos *(poco éxito)*
P. aeruginosa	Intramamaria Parenteral	Gentamicina, polimixina B, carbenicilina, otras penicilinas contra *Pseudomonas sp.*
S. aureus	Parenteral	Eritromicina (10/12 h, IM), tilosina (20/12 h, IM), cloxacilina (25/6 h, IM), tetraciclina (10/12 h, IV), cefalotina (12/8 h, IM), penicilina G procaínica (25 000 UI/kg/12-24 h, IM).
	Intramamaria	Cefalosporinas, cloxacilina, penicilina-kanamicina, eritromicina, tetraciclinas, rifampicina
Streptococcus sp.	Parenteral	Penicilina G procaínica (25 000 UI/kg 12-24 h, IM)
	Intramamaria	Macrólidos, tetraciclinas, penicilinas + neomicina o estreptomicina, cefalosporina, cloxacilina

Pruebas de sensibilidad en caldo de cultivo

La metodología de sensibilidad bacteriana en caldo de cultivo requiere la inoculación de un número conocido de microorganismos en tubos que contienen un medio de cultivo con concentraciones específicas de un antimicrobiano dado. Estos tubos inoculados se incuban en condiciones estandarizadas. La mínima concentración del fármaco capaz de bloquear el crecimiento bacteriano visible en el tubo, se define como la concentración mínima inhibitoria del fármaco (CMI) para dicho microorganismo. La concentración mínima de fármaco capaz de prevenir el crecimiento bacteriano, cuando se trasladan muestras de un cultivo a otro medio sin antibiótico (subcultivo), es la concentración mínima bactericida (CMB). La CMI es, por tanto, una medida de la concentración bacteriostática del fármaco y la CMB es una medida de su concentración bactericida. Los fármacos que suelen clasificarse como bactericidas tienen CMB equivalente al doble de la concentración mínima inhibitoria. Así, a menudo los adjetivos "bacteriostático" y "bactericida" se pueden usar para describir la concentración del fármaco, más que para clasificarlo.

Pruebas de sensibilidad por difusión en agar

En la prueba de sensibilidad en placa, un disco de papel impregnado con uno o varios antimicrobianos se coloca sobre placas de agar previamente inoculadas con bacterias. El antimicrobiano se difunde fuera del disco y de manera decreciente, formando un gradiente de concentración a su alrededor. Si el fármaco es activo contra el microorganismo, generará una zona de inhibición del crecimiento rodeando al disco. En algunas ocasiones, el tamaño de la zona de inhibición está relacionado con la CMI, determinada por ensayos de dilución. Sin embargo, no se puede comparar directamente el tamaño de la zona de inhibición de un fármaco con el de otro, debido a múltiples factores que afectan la difusión de los antimicrobianos en el medio.

El método de microdilución ofrece información más relevante desde el punto de vista clínico. El punto final de sensibilidad es cualitativo y puede relacionarse con la concentración del fármaco en los líquidos corporales y tejidos. Como resultado, es posible elegir con más precisión a un compuesto con base en su eficacia, que con los métodos anteriormente descritos.

Los datos de sensibilidad obtenidos de un laboratorio ofrecen únicamente una parte de la información que se necesita para formular regímenes antimicrobianos apropiados. La interpretación de dichos datos y su aplicación al caso clínico sigue siendo responsabilidad del médico veterinario. Es claro que no hay una correlación estrecha de la sensibilidad *in vitro* en medios artificiales y la actividad *in vivo* en presencia de leche o pus. Si se logran reproducir *in vitro* las mismas condiciones, el resultado clínico será más predecible. El éxito de una terapéutica determinada depende del veterinario, que debe tomar en cuenta factores como temperatura, humedad, presiones parciales de O_2 y CO_2, pH, presión osmótica, presencia de sustancias inactivantes o de pus proveniente de tejido dañado y sustratos nutricios en el sitio de infección, ya que todo esto puede afectar la actividad del antimicrobiano. A pesar de las limitaciones de las pruebas de sensibilidad y las dificultades en la interpretación y aplicación de los resultados, los beneficios obtenidos en términos de la historia clínica del hato justifican dichos análisis.

No siempre las mastitis infecciosas se resolverán utilizando antimicrobianos. Por ejemplo, el pronóstico de los tratamientos para las mastitis por *E. coli* es equívoco, dado que el microorganismo tiene sensibilidad variable a los antimicrobianos y las toxinas liberadas hacen más importante el tratamiento de los signos sistémicos que la propia destrucción del microorganismo. En el cuadro 47-3 se presenta una guía de sensibilidad bacteriana obtenida de varias fuentes y de más de 2 000 aislamientos de bacterias gramnegativas causantes de mastitis.

Extrapolación de datos de la situación *in vivo*

Muchas infecciones son polimicrobianas, por lo que las complejas interacciones microorganismos-huésped-antimicrobianos influyen en la actividad antimicrobiana en el sitio de infección. Estas condiciones no se repiten en las pruebas de sensibilidad *in vitro*.

El efecto de casi todos los antimicrobianos es mejor cuando el microorganismo patógeno se encuentra en crecimiento y dividiéndose, momento en el que es más sensible. Cuando la infección madura, las tasas de crecimiento bacteriano se reducen y la densidad bacteriana aumenta, haciendo difícil la acción del antimicrobiano. Las infecciones maduras causadas por cocos grampositivos reaccionan muy poco a la terapéutica tardía. Debido a las concentraciones subterapéuticas de los fármacos, a los efectos antimicrobianos, y a las complejas interacciones entre bacterias, defensas del huésped y microambiente en el momento de la infección. Se debe evitar hacer aseveraciones dogmáticas acerca del requerimiento de antimicrobianos. La forma activa del fármaco elegido en la terapéutica debe alcanzar el tejido mamario a una concentración adecuada en su forma activa, durante el tiempo necesario para que su efecto tóxico selectivo pueda ejercerse en el agente infeccioso específico.

Muchas infecciones son polimicrobianas, por lo que las complejas interacciones entre microorganismos, huésped y antimicrobianos influyen sobre la actividad antimi-

Cuadro 47-3. Susceptibilidad a varios antimicrobianos de bacterias gramnegativas aisladas de casos de mastitis bovina

	Número de aislamientos de los microorganismos probados									
Antimicrobiano[a]	**214 gram-negativos**	**1 190[c] *E.coli***	**505[c]**	**128 *E. coli***	**30 *Kleb-siella***	**14 *Entero-bacter***	**64 gram-negativos**	**22 *E. coli***	**31 *Kleb-siella***	**70 coliformes**
	Porcentaje de aislamientos considerados susceptibles									
Gentamicina	96	99	99	91	87	100	98	100	100	96
Cefalotina	53	60	77	78	90	64	83	77	94	79
Polimixina B	93	ND	ND	64	77	43	ND	100	100	94
Oxitetraciclina	30	68	63	26	27	0	43	64[d]	58[d]	61
Ampicilina	ND[b]	64	12	55	3	36	61	ND	ND	73
Neomicina	48	85	91	62	73	57	48	73	42	83
Estreptomicina	69	67	47	35	27	36	30	45	39	59
Penicilina G	0	6	1	ND	ND	ND	0	0	0	1

[a]: Todos estos agentes están aprobados para su uso en vacas productoras de leche.

[b]: ND = no determinado.

[c]: Datos de cinco años.

[d]: El medicamento probado fue oxitetraciclina, no tetraciclina.

crobiana en el sitio de infección. Estas condiciones no se repiten en las pruebas de susceptibilidad *in vitro*.

Una aplicación empírica debe basarse en un juicio clínico y en el conocimiento de la fisiopatología y la farmacología clínica, considerando cinco componentes de la dosificación:

1. Formulación del fármaco que se va a utilizar
2. Dosis
3. Vía de administración
4. Intervalo de dosificación
5. Duración del tratamiento

No todas las terapéuticas indicadas por el fabricante son adecuadas, por lo que se debe calcular un tratamiento alternativo.

Cuando un fármaco ha sido seleccionado adecuadamente, se pueden utilizar sus valores farmacocinéticos para determinar su dosis, la vía de administración y el intervalo de dosificación.

La elección del antimicrobiano debe considerar:

- Biodisponibilidad del fármaco
- Distribución al tejido mamario
- Duración de las concentraciones terapéuticas en el sitio de la infección
- Tiempo de eliminación
- Factores fármaco-huésped
- Solubilidad del fármaco y su formulación en agua y grasas
- Características químicas del fármaco
- Formación de un gradiente de concentración
- Riego en el sitio de absorción y en glándula mamaria
- Ionización del fármaco
- Unión del fármaco a proteínas plasmáticas y biotransformación
- Presencia de inflamación
- Microambiente del cuarto afectado, que debe ser compatible con el fármaco elegido

El sobrenadante de un absceso es ácido, hiperosmótico e hiperiónico, con concentración relativamente baja de sodio y cloro y alta de potasio y fosfato. En un absceso, las concentraciones de Ca^{2+} son menores, las de Mg^{2+} son superiores y las de albúmina y proteína son inferiores a sus respectivas concentraciones en suero. Los fármacos, cuyo sitio de acción es intracelular, tienen que vencer algunos obstáculos, pues sólo la porción "no ionizada", que no se encuentra unida a proteínas plasmáticas u otros constituyentes y que escapa a la inactivación por enzimas o compuestos competitivos puede cruzar la membrana celular de la bacteria y alcanzar el sitio de acción, para ser terapéuticamente activa.

Por lo regular, se ha considerado que el paso de un fármaco de la sangre a la leche refleja la concentración del fármaco en el tejido mamario, pero no siempre es así. Algunas veces una distribución modesta del fármaco a la leche refleja una mejor concentración en el tejido mamario; por ello, muchos estudios adicionales deben confirmar este detalle de la distribución. Efecto

bactericida, CMI reducidas y baja toxicidad pueden considerarse factores ventajosos para un determinado antibacteriano.

Vías de administración de los antimicrobianos

Aunque el tratamiento para la mastitis se puede aplicar por vía intramuscular, subcutánea, intravenosa u oral, la forma más utilizada desde hace algunos años es la intramamaria. Las limitantes de esta vía son evidentes, si se considera que la difusión del antimicrobiano a secciones profundas del tejido mamario es muy limitada o nula y que su presencia induce la persistencia de residuos potencialmente peligrosos para la salud del consumidor.

Vía intramamaria

Es la más utilizada en la terapéutica de la mastitis, con preparados de acción prolongada para vacas secas, o en forma de infusión para vacas en lactancia. La mayoría de los fármacos aplicados por esta vía alcanzan concentraciones desiguales y muchas veces no detectables en el tejido mamario, donde se encuentra la infección. A pesar de esto, las concentraciones en leche pueden ser superiores a los valores de CMI. Se ha encontrado que la relación costo-beneficio no recomienda el uso de la vía intramamaria durante la lactación. Además, algunos estudios comparativos indican que existe una escasa relación entre la sensibilidad *in vitro* y la respuesta *in vivo* con los preparados correspondientes cuando se utilizan por vía intramamaria. A pesar de esto, el tratamiento intramamario es muy eficaz contra *Streptococcus agalactiae* debido a la naturaleza de la infección y a las altas concentraciones del antimicrobiano en leche, fuente necesaria de nutrimentos para esta bacteria. En contraste, si la infección es debida a *Staphylococcus aureus*, los límites de éxito serán mayores si el o los antimicrobianos se administran por vías intramamaria y parenteral (IM o IV). En México, se deben revisar las dosis y las formulaciones para vía intramamaria de las presentaciones comerciales usadas para la terapéutica. Por ejemplo, cuando se introdujo la penicilina G, los preparados sólo contenían 10 000 UI, y hoy los tubos intramamarios contienen 100 000-1 000 000 UI. Las jeringas de uso intramamario contienen 50-500 mg de alguna penicilina sintética y se desconoce cómo se correlacionan estos niveles con los de 5-15 g que se recomiendan para usos parenterales.

Otras vías

Debido a la alta vascularización de la glándula mamaria, los antimicrobianos que se administran por vía IV alcanzan este sitio fácilmente y de manera más uniforme que por vía intramamaria. A pesar de la creencia popular, los tiempos de retiro de la leche para la mayoría de los antimicrobianos, después de una administración parenteral, son generalmente más cortos que después de la terapéutica por vía intramamaria. La vía recomendada es la IV, debido a los altos gradientes que se pueden obtener, lo que conduce a mejores patrones de difusión y a una eliminación más rápida. Para obtener la CMI de oxitetraciclina, cloranfenicol, tianfenicol y florfenicol contra *E. coli* en tejido mamario, se debe utilizar la vía IV. La biodisponibilidad después de la administración IM puede ser escasa, y se requiere ajustar la dosis.

Tratamiento de la mastitis subclínica

Siempre ha existido desacuerdo en cuanto al tratamiento de la mastitis subclínica. Algunos autores sugieren que esta última debe tratarse con base en los patrones de diseminación de algunos agentes etiológicos de la mastitis dentro del hato. Empero, el costo combinado por concepto de diagnóstico, tratamiento y tiempos de retiro por vaca es superior al costo de la terapéutica de una mastitis clínica. En la mastitis subclínica se requiere un diagnóstico de laboratorio, la identificación bacteriológica del agente y la determinación de su sensibilidad a los antimicrobianos. Se ha confirmado que el tratamiento de la mastitis subclínica no debe llevarse a cabo si no existen pruebas de laboratorio disponibles. El diagnóstico de mastitis subclínica se basa en la concentración de células somáticas (CS/ml) encontradas en la leche. El valor varía con el criterio del médico veterinario. Un punto de equilibrio en la Comunidad Europea es que valores superiores de 100 000 CS/ml indican una forma de mastitis subclínica, y valores de 400 000 CS/ml en el tanque de recolección indican una leche que no se debe comercializar. Estos valores se consideran muy exigentes en otros países; p. ej., en México no es raro encontrar establos con recuentos de 500 000 CS/ml en vacas consideradas sanas, y se establece mastitis clínica cuando las células somáticas/ml rebasan el millón. Existen numerosos estudios que cuantifican el valor de conocer y hacer un seguimiento de los recuentos de células somáticas. El veterinario no debe olvidar que dichos recuentos son una expresión de la capacidad de respuesta del sistema inmunitario del animal y por ende, un indicador de alguna forma de agresión tisular. Para que la relación costo-beneficio sea favorable a un tratamiento determinado, la tasa de curación debe ser mayor de 75%. Este valor sólo se obtiene cuando el agente etiológico es *Streptococcus agalactiae* o *S. uberis*, que intervienen apenas en 8-12% de todos los casos de mastitis clínicas.

Si el agente causal de la mastitis subclínica es *Staphylococcus aureus*, los límites de curación casi siempre

son inferiores al 60-75% y esto limita el valor de la terapéutica para la mastitis subclínica durante la lactancia. Comparativamente, el porcentaje de vacas que reaccionan a un tratamiento durante el secado llega a ser superior al 80 por ciento.

Si una vaca ha sido tratada sin éxito en tres ocasiones, la tasa de éxito para tratamientos posteriores será mucho menor (tanto en la lactancia como en el periodo de secado). En muchos países se recomienda desechar a estos animales. Para otros microorganismos como *Corynebacterium ulcerans, Nocardia sp.* y *Mycoplasma sp.*, el pronóstico es tan desfavorable que suele recomendarse el desecho sin tratamiento. Se ha demostrado —y es evidente— que un cuidadoso manejo de la higiene del hato, de la nutrición y de la ordeña mejoran notablemente la producción y el control de las mastitis subclínicas y clínicas. El secado eficaz utilizando un antibacteriano es una medida de manejo que incide de manera importante en la reducción de la tasa de mastitis subclínica.

Residuos en leche

La tarea de evitar residuos de antimicrobianos y otros fármacos en la leche se debe enfrentar desde varias perspectivas; en México, el asunto no ha dependido sólo de las autoridades, ya que los grandes consorcios comercializadores de leche de manera sistemática hacen pruebas para constatar que no haya en ésta residuos de antibacterianos. El médico veterinario debe considerar los periodos de retiro que dictan los principios farmacológicos (*tiempo de retiro = aproximadamente 20 vidas medias del fármaco en cuestión*); por otro lado, la misma industria farmacéutica procura establecer sus tiempos de retiro, para facilitar el buen uso de los medicamentos que expende. Todo esto tiene importantes repercusiones económicas.

Es evidente que los antimicrobianos no son la única solución para el tratamiento de la mastitis, y en el mundo hay una tendencia clara a buscar alternativas para sustituir estos fármacos. Los residuos de antimicrobianos en la leche pueden afectar la salud del consumidor, así como al proceso de manufactura de productos lácteos. Además, el calentamiento de la leche o su pasteurización no afectan la presencia de antibióticos; en todo caso sólo se modifica su actividad antimicrobiana. Hay numerosos factores que modifican la duración del residuo, como son:

- Tipo de preparado farmacéutico y dosis
- Intervalo de dosificación entre un tratamiento y la primera ordeña
- Cambios fisiopatológicos durante la mastitis
- Tiempos de retiro
- Producción láctea
- Factores individuales

Cuadro 47-4. Concentraciones de residuos de algunos antimicrobianos aceptadas por la FAO/OMS

Antimicrobiano	Concentración (μg/g)
Estreptomicina	0.2
Penicilina	0.006
Tetraciclina	0.1
Clortetraciclina	0.02
Oxitetraciclina	0.01
Cloranfenicol	0

En muchos países existe un tiempo establecido de retiro para preparados intramamarios. Este tiempo debe calcularse con base en las pruebas analíticas que detectan la presencia de metabolitos activos e inactivos, con valores considerados seguros para el consumo humano. A pesar de esto, muchas instancias se basan en el resultado negativo de la prueba de un inhibitorio, que sólo detecta la fracción activa del antimicrobiano.

Las concentraciones de residuos aceptadas por la FAO/OMS se presentan en el cuadro 47-4. La FDA (Food and Drug Administration) de Estados Unidos ha incluido las concentraciones que se enumeran en el cuadro 47-5.

Se deben seguir ciertas referencias para los tiempos de retiro de los diversos preparados comerciales que existen, ya que los vehículos y la manufactura son distintos y pueden causar diferencias farmacocinéticas en la eliminación de residuos. A pesar de esto, existe un mínimo (en horas) que se ha propuesto para los antimicrobianos usados en la mayoría de las agencias de Estados Unidos, Alemania y Canadá (cuadro 47-6).

Con base en la bibliografía disponible, se pueden agregar las reglas generales que se muestran en el cuadro 47-7 respecto a los tiempos de retiro mínimos para otros antimicrobianos. Estos tiempos a veces incluyen márgenes de seguridad de una o dos ordeñas adicionales después del momento final de eliminación, y sólo se aplican a vacas en lactación. Los tiempos de retiro en vacas secas son de ~30-40 días, aunque se ha demostrado que la terapéutica 35 días antes del parto en la vaca seca puede hacer que se detecten residuos hasta cinco días después del parto.

Cuadro 47-5. Concentraciones de residuos aceptadas por la Food and Drug Administration (EUA)

Antimicrobiano	Concentración (μg/g)
Eritromicina	0
Tilosina	0.05
Otras penicilinas	0.01-0.02
Neomicina	0.1 μg/ml
Sulfonamidas	10
Novobiocina	0.1

Cuadro 47-6. Tiempos de retiro de algunos antimicrobianos

Antimicrobiano	Tiempo de retiro (h)
Beta-lactámicos	60-144
Aminoglucósidos	48-288
Tetraciclinas	60-240
Macrólidos	36-72
Sulfonamidas	60-120

Cuadro 47-7. Tiempos de retiro mínimos para otros antimicrobianos

Antimicrobiano	Tiempo de retiro (h)
Cefalexina	<96
Cefacetrilo	<96
Cefapirina	<120
Gentamicina	96-108
Kanamicina	36-48
Metanosulfonato de colistina	48
Polimixina B	108
Espiramicina	48-168

En condiciones prácticas, la detección de los llamados inhibidores de leche (residuos de antimicrobianos) se efectúa con los siguientes métodos:

Métodos de rastreo:
- Prueba inhibitoria con *Bacillus stearotermophilus*
- Prueba inhibitoria con *Streptococcus termophilus*
- Prueba inhibitoria con *Bacillus subtilis*
- Prueba inhibitoria con *Sarcina lutea*
- Prueba de inhibición del yogur

Pruebas para confirmar e identificar:
- Prueba enzimática para β-lactámicos
- Inmunoensayo por aglutinación *(spot test)*
- Prueba de las tres placas
- Prueba de las seis placas
- Electroforesis de alto voltaje
- Detección e identificación de antibióticos con prueba de receptores microbianos *(charm test)*

El beneficio logrado con programas de vigilancia es innegable, pero en países con recursos económicos limitados, a la fecha es utópica la vigilancia constante (cuadros 47-8 y 47-9). La manera rápida de calcular los tiempos de retiro de un antimicrobiano consiste en multiplicar por 10 su vida media de eliminación, donde 99.90% de su concentración plasmática será eliminada. Este concepto puede ser extrapolado a la leche con la siguiente fórmula general:

$$\mathbf{Conc\ T = (Conc_1)\ e^{-(0.693/t_{1/2})T}}$$

Cuadro 47-8. Concentraciones de residuos detectables de varios antimicrobianos. Sensibilidad de la prueba en μg/ml *(casi siempre debajo de límites permitidos en el mundo)*

Antimicrobiano	Prueba del yogur	Método enzimático	Prueba de la mancha[a]	Prueba de l3 placas	Prueba de 6 placas	Prueba de Charm[b]
Penicilina Na/K (UI/ml)	–	0.002	0.005	0.005	0.02	0.00
Bencilpenicilina (UI/ml)	–	0.005	0.005	0.005	0.006	0.00
Ampicilina	–	0.003	ND[c]	0.005	0.005	0.00
Cloxacilina	0.5	0.04	0.020	0.03	0.035	0.03
Nafcilina	–	0.004	ND	0.010	0.011	0.01
Tetraciclina	0.3	ND	ND	0.4	0.45	0.50
Cloranfenicol	2.0	ND	ND	15	15	0.03
Estreptomicina	1.0	ND	ND	3	–	0.10
Neomicina	10.0	ND	ND	20	22	0.10
Bacitracina (UI/ml)	0.04	ND	ND	–	0.14	0.10
Eritromicina	0.1	ND	ND	0.6	2.25	0.01
Novobiocina	–	ND	ND	–	–	0.02
Sulfonamidas[d]	–	ND	ND	100	1-1.2	0.01

[a] Spot test.
[b] Charm test.
[c] No detectable con este método.
[d] Se añade trimetoprim para algunas pruebas

Cuadro 47-9. Concentraciones de residuos detectables de varios antimicrobianos. Sensibilidad de la prueba en μg/ml (*casi siempre debajo de límites permitidos en el mundo*)

Antibiótico	Prueba en placa BRT[a] difusión en tubo	Prueba en placa	Acusfera	Acidificación	Bioluminiscencia (60 min)	Microprueba de Arla	Sarcina lútea
Penicilina Na/K (UI/ml)	0.0025	0.008 [b]	0.01			0.006	0.01
Bencilpenicilina (UI/ml)	0.006	– [c]	–	0.005	0.003	–	–
Ampicilina	0.005	–	0.04	0.005	0.003	–	–
Cloxacilina	0.035	–	0.2	0.2	0.1	–	–
Nafcilina	0.011	–	–	0.2	0.1	–	–
Tetraciclinas	0.45	–	1.0	0.4	0.04	0.10	–
Cloranfenicol	15	–	2.0	1.2	0.5	0.60	–
Estreptomicina	–	–	5.0	[e]	3.0	–	–
Neomicina	0.300	–	10.0	–	–	2.5	–
Bacitracina (UI/ml)	0.14	–	0.05	–	–	–	–
Eritromicina	2.25	–	0.1	0.06	0.02	0.60	–
Sulfonamidas[d]	0.1-10	–	20-200	0.1-1	3-30	1.0	–

[a] Prueba de reducción de negro brillante (*brilliant black reduction*) (*Bacillus stearothermophilus*).
[b] 0.008 UI/ml = zona de inhibición 17-20 mm.
[c] Puede ser detectable pero no hay información disponible.
[d] Se añade trimetoprim para algunas pruebas.
[e] No detectable con este método.

donde:

Conc T = concentración
Conc¹ = concentración inicial
e = base de los logaritmos naturales
t½ = vida media de eliminación de la leche

Este fácil método para estimar el tiempo de retiro de la leche no debe emplearse si se dispone de información analítica, porque la retención del antimicrobiano en un tejido puede generar una tercera fase de larga duración, como el caso de los aminoglucósidos ($T½\beta$ = 1-2 h, contra T½ = ±30 h).

Como se debe procurar un margen en animales enfermos, el valor de la vida media se multiplica por 20. Este concepto tiene sus debilidades, por ejemplo en el caso de los aminoglucósidos, en los que la vida media de eliminación plasmática es de un par de horas, mientras que la vida media de eliminación en una tercera fase por fijación a riñones es de aproximadamente 30 h. Esto daría un periodo de eliminación muy prolongado, lo cual no es estrictamente cierto, si se considera su poca difusión hacia la glándula mamaria. El resultado práctico es que la eliminación de estos fármacos es muy incierta.

Las vacas que han sido tratadas se deben ordeñar al final, para reducir el riesgo de contaminación del recipiente colector de leche. Se puede adaptar una forma de ordeñar de manera separada a estas vacas, en una trampa únicamente para vacas tratadas. Después de un tiempo apropiado de retiro y de confirmar que su leche está libre de residuos, la vaca tratada puede regresar a la línea de ordeña comercial. De lo contrario, el equipo de ordeña se debe limpiar muy bien entre la ordeña de vacas tratadas y vacas sin terapéutica previa, aunque esto represente un costo considerable.

Fallas más comunes en el tratamiento de la mastitis

Para los microorganismos grampositivos, las fallas más comunes en el tratamiento de la mastitis se pueden resumir así:

- Concentración inadecuada del fármaco en el sitio de infección durante el tiempo que se requiere, debido a dosis deficientes, incorrecto intervalo de dosificación, duración inapropiada del tratamiento o vía de administración incorrecta.

- Inmunodeficiencia local o variaciones en la respuesta individual y sobrepoblación bacteriana que interfieren en los mecanismos de defensa del organismo. Las bacterias son menos sensibles si están en fase inactiva.
- Resistencia natural o adquirida de los microorganismos. Por ejemplo, *Nocardia sp.* y *Mycoplasma sp.* por lo general son resistentes a muchos fármacos, y las formas "L" de *Staphylococcus aureus* son resistentes a los fármacos que interfieren en la síntesis de la pared celular bacteriana, así como a los antimicrobianos que no llegan al compartimiento intracelular.
- Condiciones anatomopatológicas que favorecen la reinfección: abscesos, lesiones o deformidades en el canal del pezón, o enfermedades metabólicas.
- Grado de avance de la mastitis.

En las mastitis causadas por gramnegativos las causas de la falla terapéutica no están bien definidas:

- Debido principalmente a que es muy difícil asegurar hasta qué punto fue eficaz el tratamiento, pues las curaciones espontáneas llegan a ser hasta del 70%.
- Además, se ha dicho que el ordeño cada 4 h es tan eficaz o más que muchos tratamientos antimicrobianos.
- Posiblemente, el mayor reto en las mastitis causadas por *E. coli* es tener un adecuado tratamiento de apoyo, ya que se reconoce que las toxinas liberadas por *E. coli* son potencialmente letales.

En el cuadro 47-10 se muestran los principales fármacos recomendados para la terapéutica de apoyo. En el cuadro 47-11 se presentan algunas opciones para tratar las mastitis agudas, considerando sobre todo microorganismos gramnegativos como causa, pero cubriendo también grampositivos.

La mastitis causada por *Mycoplasma sp.*, *Serratia sp.*, *Pseudomonas sp.*, *Actinomyces sp.*, *Prototheca sp.*, *Mycobacterium sp.* e incluso *Nocardia sp.*, así como las producidas por levaduras, hongos y otros microorganismos patógenos poco comunes, son refractarias a todos los tratamientos que se conocen. Éste también es el caso de la mastitis recurrente causada por *Staphylococcus aureus* (por lo general de forma "L").

Evaluación de la eficacia de los antimicrobianos

Para evaluar la eficacia de un antimicrobiano hay que considerar muchos factores, como:

- No es lo mismo tratar una vaca con mastitis recurrente que una de primera vez
- No es comparable un agente etiológico con otro
- Cuántos cuartos están infectados
- Cuál es la posición de la infección, pues influye en el pronóstico
- A menudo no son comparables los datos de una granja a otra, etcétera

Existen muchos detalles que se deben considerar para poder obtener resultados significativos en un estudio clínico. Es más, el National Mastitis Council de Estados Unidos concluye que *"la intensidad de un caso clínico afecta sin lugar a dudas las tasas de curación"*. Es imposible medir confiablemente la intensidad, y por tanto, la comparación de un fármaco con otro puede conducir a conclusiones erróneas.

Dentro de una misma causa, la metodología que puede brindar resultados clínicos con mejores perspectivas

Cuadro 47-10. Tratamiento de apoyo en vacas afectadas con mastitis por *E. coli*

Fármaco	Dosis	Vía	Frecuencia (h)	Comentarios
Solución salina isotónica	5-10 L 25 L	IV Oral	4-8 24	Esencial para restablecer el volumen y evitar el choque hipovolémico
Oxitocina	20-30 UI	IV	12	Facilita el ordeño completo
Borogluconato de calcio al 20%	400-800 ml	IV	–	Administrar diluido y lentamente junto con líquidos
Glucosa al 40%	2-5 L	IV	12	Antagoniza la hipoglucemia
Camsilato de etanfilina	1 400 mg 30 g	IV o IM Oral	8 8	Ayuda a mantener el gasto cardiaco Reduce dolor e inflamación y restablece el apetito
Corticosteroides (dexametasona)	1-3 mg/kg	IV o IM	–	Pueden ser costosos. No afectan mecanismos de defensa si se aplican una sola vez durante el tratamiento del choque. Efecto más notorio si se administran muy temprano al detectar el choque

Cuadro 47-11. Dosis y selección de antimicrobianos para el tratamiento de la mastitis producida por *E. coli* y organismos gramnegativos

Antimicrobiano	Dosis y vía
Sulfadiazina/trimetoprim* o sulfadoxina/ trimetoprim y Sulfato de polimixina B o sulfato de colistina	25 mg/kg/24 h/2-4 días, IV o IM 100 mg (8 000 IU) o 100 mg (620 000 IU) + 15 ml de agua/2-3 días, vía intramamaria
Gentamicina sulfato	5 mg/kg/24 h/3-5 días, IV o IM 100-150 mg/24 h/2-3 días, vía intramamaria
Ampicilina sódica y Ampicilina trihidratada y Cefapirina sódica	20 mg/kg dosis de carga, 10 mg/kg/12 h/2-3 días, IM 200 mg/después del ordeño/3 veces, vía intramamaria
Sulfato de polimixina B o sulfato de colistina y Cefapirina sódica	5 mg/kg IM dos veces al día por dos días y 200 mg/ después de ordeño/3 veces, vía intramamaria
Florfenicol o tiamfenicol	20 mg/kg/12 h, IV o IM o + polimixina B, vía intramamaria
Enrofloxacina	5 mg/kg/12 h/1-2 veces, IV o IM
Norfloxacina	10 mg/kg/12-24 h, IV o IM
Clorhidrato de oxitetraciclina (sin procaína)**	5-10 mg/kg, IV (lenta)

* Es mejor elegir combinaciones de sulfonamida-aditoprim o sulfonamida-baiquilotrim, dada la vida media tan corta del trimetoprim en vacas (aproximadamente de 1-1.5 h).

** Sólo se logran las CMI de 2.5 µg/ml en leche con la administración por vía IV.

de comparación es la asignación de tratamientos en forma aleatoria, pero con criterios de inclusión que clasifiquen la mastitis dentro de varios grupos como se sugiere:

- M1: *mastitis leve,* de primera vez, sin tratamiento previo
- M2: *mastitis moderadamente grave,* de segunda vez, con un tratamiento previo
- M3: *mastitis grave,* de tercera vez o más, con dos o más tratamientos previos

Con esta clasificación se pretende evitar comparaciones injustas para un tratamiento y apreciaciones subjetivas; p. ej., una mastitis crónica multitratada tendrá mucho menos posibilidades de ser curada con cualquier tratamiento que una mastitis aguda en una vaca que no ha sido tratada, independientemente de la causa. Con un producto a prueba, esta última mastitis debe resolverse con una tasa superior al 85%, mientras que para mastitis crónica, sería una gran noticia que los porcentajes de curación fueran superiores al 30-40 por ciento.

Antimicrobianos específicos para mastitis

Betalactámicos

Las penicilinas y las cefalosporinas inhiben la síntesis de la pared celular de la bacteria, pero la muerte de la bacteria ocurre cuando ésta se rompe, como resultado de su relativa hiperosmolaridad interior. Si el microambiente es isosmolar con respecto al interior del organismo, puede formarse la variante de protoplasto o esferoplasto y continuar con vida. Los antimicrobianos β-lactámicos nunca exceden una concentración en leche por arriba del 20% de la concentración plasmática correspondiente, y debido a su rápida eliminación (vida media corta), su concentración residual es baja. Sin embargo, y quizá porque sólo llegan a nivel tisular, estos agentes son tradicionalmente considerados muy eficaces en la terapéutica de la mastitis.

Penicilinas

La introducción de penicilinas en la terapéutica de la mastitis bovina dio resultados impresionantes contra *S. agalactiae;* sin embargo, la reducción de la incidencia de mastitis por este agente trajo como consecuencia el desarrollo de mastitis causadas por otros microorganismos resistentes a la penicilina. Se menciona que *Staphylococcus sp.* ha desarrollado resistencia contra las penicilinas (sólo hay 15-20% de cepas sensibles), mientras que más de 82% de las cepas de *Streptococcus sp.* son aún sensibles, con excepción de *Streptococcus agalactiae,* que tienen sensibilidad aún mayor. Las mastitis por *E. coli* y *S. aureus* constituyen casi 70% de los casos clínicos, mientras que las causadas por *S. agalactiae* sólo representan 5 por ciento.

Las penicilinas se distribuyen en el tejido mamario de manera uniforme, pero a baja concentración; se

encuentran mayores concentraciones en glándulas afectadas (excepto en áreas necróticas). A pesar de las CMB que se obtienen después de la administración parenteral, su eficacia es sorprendentemente alta. Las penicilinas (como grupo) tienen acción bactericida, CMI bajas y toxicidad reducida. A pesar de sus volúmenes de distribución aparentemente bajos, son eficaces en el tratamiento de la mastitis.

Debido a la alta sensibilidad de los clostridios, la mastitis causada por *C. perfringens* tipo A es mejor tratada usando la acción sinérgica de penicilina-estreptomicina, por ambas vías, parenteral e intramamaria. Se ha utilizado penicilina con novobiocina en infusión, con excelentes resultados.

Penicilina G. **Indicaciones y dosis.** Para las vacas con *Streptococcus agalactiae* o *S. uberis*, la penicilina G es la elección por vía intramamaria o combinada con la vía IM. Si la sal es sódica la dosis es como sigue:

VACAS: 300 000 UI/cuarto, o por vía IM cada seis horas.

Penicilina G procaínica. **Indicaciones y dosis.** **VACAS SECAS:** administrar 100 000 UI/cuarto por vía intramamaria al secado.

VACAS EN LACTACIÓN: 100 000 UI/cuarto/12 h (máximo tres dosis), por vía intramamaria.

Las dosis parenterales, IM o SC deben ser en promedio de 20 000 UI/kg de peso/12-24 horas.

Tiempo de retiro. Para leche es de 72 h por vía intramamaria y de siete días como mínimo por vía parenteral.

Amoxicilina y hetacilina. **Indicaciones y dosis.** **VACAS:** para mastitis por *Streptococcus agalactiae*: 62.5 mg/cuarto/12 h/3 veces.

Tiempo de retiro. El tiempo de retiro para leche es de 60-80 horas.

Cloxacilina. La resistencia a las penicilinas puede incluir en ocasiones a derivados resistentes a las penicilinasas como la cloxacilina. Sin embargo, es común el uso de cloxacilina sola o con amoxicilina o ampicilina por vía intramamaria. La cloxacilina benzatínica se usa para el secado en dosis de 250-500 mg/cuarto.

Indicaciones y dosis. **VACAS:** para tratamiento y profilaxis de mastitis. La cloxacilina sódica se usa para el tratamiento de mastitis clínica y la cloxacilina benzatínica para el secado, en dosis de 200-500 mg/cuarto/48 h por vía intramamaria de la sal sódica, o la misma dosis en una o dos aplicaciones para el secado.

Interacciones. El efecto combinado de 200 mg de cloxacilina + 75 mg de ampicilina, vía intramamaria, parece ser aditivo, por lo que esta combinación es una elección común en el tratamiento de las mastitis.

Tiempo de retiro. Para leche se establece un tiempo de retiro de 48 h con la cloxacilina sódica.

Ampicilina. **Indicaciones y dosis.** **VACAS:** 10-20 mg/kg por vía IM o IV. La infusión intramamaria de 60-65 mg/cuarto/12 h/3-5 días incrementa su concentración y eficacia. Tiene amplia distribución dentro del tejido mamario.

Interacciones. Se puede combinar con bencilpenicilina por vía IM, y se ha estimado que así tiene eficacia de 50% contra *Staphylococcus sp.* y *Streptococcus sp.*, de 80% contra *E. coli* y de sólo 40% contra *Actinomyces pyogenes*.

Cefalosporinas

El precio de las cefalosporinas había limitado su administración en la medicina veterinaria, pero recientemente han sido introducidas con éxito para el tratamiento de la mastitis. Poseen excelente actividad para el tratamiento y la prevención de la mastitis bovina. Son atóxicas y no irritantes, y aunque aún es materia de debate, persisten en la glándula mamaria en concentraciones útiles por ~24 h después de su administración intramamaria; su comportamiento cinético después de aplicarla por esta vía se ha descrito como una ventaja en la terapéutica de mastitis, ya que se requiere una sola dosis. Algunos microorganismos como *Haemophilus somnus* son resistentes.

Cefoperazona. **Indicaciones y dosis.** **VACAS:** se usa con éxito en el tratamiento de la mastitis debido a su amplio espectro, ya que es un producto no irritante y mantiene valores significativos en el cuarto tratado, aun después del tercero o el cuarto ordeño. La dosis es de 250 mg/cuarto (con 80% de eficacia contra los patógenos más comunes y poca resistencia) o 5-10 mg/kg/12-24 h, vía intramuscular.

Tiempo de retiro. Su retiro del ordeño no es más prolongado que el de otras cefalosporinas y puede establecerse en más o menos cuatro ordeños.

Cefalexina. **Indicaciones y dosis.** **VACAS:** es notable su eficacia en el tratamiento de la mastitis por grampositivos. La dosis de cefalexina monohidratada y benzatínica es de 200 mg/cuarto. También se aplica por vía IM en dosis de 10 mg/kg/24 horas.

Tiempo de retiro. No se ha encontrado cefalexina en la leche después de su administración por vía IV o IM, pero se recomienda por seguridad un retiro de 24-48 horas.

Cefotaxima y ceftriaxona. **Indicaciones y dosis.** Estas cefalosporinas de tercera generación han resultado útiles en el tratamiento de las mastitis por gramnegativos y grampositivos y tienen mejor eficacia contra *Staphylococcus sp.* que otros β-lactámicos.

VACAS: 2-5 mg/kg/24 h. En estudios controlados se les pondera para el tratamiento de mastitis hiperaguda en dosis de 100 mg/cuarto por vía intramamaria.

Tiempo de retiro. Éste fluctúa entre 24 y 48 horas.

Cefapirina. Indicaciones y dosis. Después de la administración IV o IM en vacas, la cefapirina solamente se encontró por cortos periodos en concentraciones de 0.1 mg/ml. No obstante, su eficacia es notable en el tratamiento de la mastitis.

VACAS: la cefapirina sódica se usa para el tratamiento de la mastitis y la cefapirina benzatínica para el secado, ambas en dosis de 200-300 mg/cuarto/12 h por vía intramamaria, aplicando masaje y sin ordeñar entre los tratamientos.

Ceftiofur. El ceftiofur es la cefalosporina más utilizada en veterinaria. Aunque algunos artículos indican poca difusión a leche, al parecer tiene variables farmacocinéticas que son adecuadas para el tratamiento de la mastitis causada por bacterias grampositivas y gramnegativas.

Indicaciones y dosis. VACAS: la dosis usual es de 1-3 mg/kg/24 h por vía IM o intravenosa.

Tiempo de retiro. Se ha encontrado ceftiofur en la leche después de su administración IV o IM, pero dado que tiene un MRL (nivel máximo de residuos) permitido, se ha dado un tiempo de retiro de 0 días.

Cefazolina. Indicaciones y dosis. VACAS, OVEJAS Y CABRAS: es útil en el tratamiento de la mastitis en dosis de 15-20 mg/kg/8-12 horas.

Tetraciclinas

Debido a que estos fármacos han sido utilizados en la terapéutica y prevención de la mastitis y en varias otras enfermedades, la generación de resistencias bacterianas ha reducido su eficacia contra muchos microorganismos patógenos. Las tetraciclinas alcanzan buenas concentraciones en tejido mamario después de su administración parenteral, de preferencia por vía IV. Se debe tener presente que las tetraciclinas son irritantes para el tejido mamario cuando se aplican de manera directa, y además el retiro de la ordeña debe ser muy prolongado. A pesar de que las tetraciclinas tienen alguna actividad *in vitro* contra *Mycoplasma sp.*, su eficacia clínica en el tratamiento de las mastitis inducidas por este agente causal es nula. De hecho, dado que no existe tratamiento eficaz, se deben llevar a cabo medidas de desecho para erradicar la infección del hato. En la actualidad, se está investigando el desarrollo de una vacuna para las mastitis por *Mycoplasma bovis.*

Oxitetraciclina

Indicaciones y dosis. Se ha utilizado en el tratamiento común de las mastitis causadas por *Pasteurella haemolytica* y *Aerobacter aerogenes* en dosis de 20 mg/kg/día por vía IM. Alcanza concentraciones bactericidas óptimas (CMI = 1 mg/ml) durante 72 h. No se alcanzan cifras óptimas (mayores a 5 mg/ml) contra la mayoría de los anaerobios.

VACAS: para el tratamiento de la mastitis coliforme. La distribución de la oxitetraciclina en la glándula mamaria obliga a su administración por vía IV en dosis de 11-20 mg/kg, con lo que se logran concentraciones en glándula mamaria de 2.5 µg/ml, que corresponden a la CMI promedio para *E. coli*. Si es posible, se debe ordeñar a la vaca más seguido para evitar que la leche sirva de sustrato para la proliferación de *E. coli.*

Tiempo de retiro. El tiempo de retiro es de aproximadamente siete días.

Doxiciclina

Indicaciones y dosis. El uso parenteral de doxiciclina (que es una tetraciclina altamente liposoluble) con el efecto combinado de una tetraciclina amortiguada en infusión intramamaria permite cifras bactericidas óptimas contra anaerobios. Se ha sugerido que por su elevada penetración a tejidos mamarios, la doxiciclina parenteral puede ser útil en el tratamiento de casos raros de mastitis, como los producidos por *Nocardia asteroides* o *Chlamydia sp.* Se tiene como norma no tratar los casos de mastitis por *Staphylococcus aureus* tipo L y *Mycoplasma sp.* Además se ha postulado que la doxiciclina inhibe la acción de los macrófagos mamarios. Se estima que tiene eficacia de 40-60% contra *Staphylococcus aureus.*

VACAS: 5-10 mg/kg/24 h por vía IM profunda.

Fenicoles

Cloranfenicol

Es una obligación de todo médico veterinario el cuidar que no se utilice cloranfenicol y que no se tolere su uso para animales destinados al consumo humano.

El cloranfenicol es muy eficaz contra varias cepas de estafilococos y estreptococos y contra otros microorganismos poco frecuentes en las mastitis, como *Pasteurella sp.*, *Haemophilus sp.* y *Salmonella sp.*

Se ha establecido la concentración mínima inhibitoria de 5 µg/ml para la mayoría de los microorganismos patógenos. El cloranfenicol alcanza concentraciones adecuadas en tejido mamario después de administrar 50 mg/kg/8-12 h por vía intravenosa.

Indicaciones y dosis. VACAS: después de la infusión intramamaria con dosis de 0.5-1 g/cuarto se obtiene una concentración aceptable, que puede ser aún mayor si se utiliza dimetilsulfóxido como vehículo. Tiene poca eficacia contra *Mycoplasma sp.*, pero puede tener algún uso contra *Bacteroides fragilis.*

Tiempo de retiro. Se ha demostrado que el cloranfenicol es capaz de inducir anemia aplásica irreversible, una condición letal no dependiente de la dosis. Por ello, su uso se ha prohibido en muchos países, incluyendo México, y la tolerancia para residuos es de cero.

Aunque los residuos de cloranfenicol en leche pueden aumentar la aparición de resistencia bacteriana en las personas, por ejemplo a especies de *Salmonella*, el retiro de este antimicrobiano de la línea veterinaria se ha debido a su capacidad de inducir anemia aplásica en una proporción de 1 ppm en individuos sensibles. Por tanto, su presencia en leche es potencialmente letal para los consumidores. Si se llega a utilizar, debe tenerse una justificación congruente y se requerirán largos periodos de retiro de por lo menos 30 días.

Tianfenicol

Para reemplazar al cloranfenicol se ha realizado un esfuerzo considerable. El tianfenicol, un sustituto metilsulfonilo del clásico grupo *p*-nitro del cloranfenicol, tiene biodisponibilidad de 85% después de su inyección IM y parece ser que se distribuye uniformemente en casi todos los tejidos ($Vd_{\text{área}}$ de 0.1 L/kg). Aparece en leche en 15 min con una relación leche:plasma mayor de 1 a las 4-12 h; esto es, se logran concentraciones en leche de 1-6 mg/mililitro.

Indicaciones y dosis. Debido a su vida media relativamente corta después de su administración parenteral (1.75 h), su aparente buena penetración al tejido mamario y su falta de efectos tóxicos en la médula espinal en seres humanos, el tianfenicol puede ser una alternativa en la terapéutica de mastitis producidas por *E. coli* y por otros gramnegativos sensibles.

Vacas: con una dosis única de 25 mg/kg por vía intramamaria, el tianfenicol genera concentraciones terapéuticas por 4 h en toda la glándula y por 24 h en el cuarto tratado.

Florfenicol

El análogo fluorado del tianfenicol es el florfenicol, fármaco que ha demostrado mayor potencia que cloranfenicol y tianfenicol. Además, es activo contra algunas bacterias que han desarrollado resistencia al cloranfenicol, como *Salmonella typhi, E. coli* y *Klebsiella sp*. Es más biodisponible después de su administración IM, ya que sufre poca unión a proteínas plasmáticas (13%) y posee un volumen de distribución similar al tianfenicol, con vida media mayor (2.65 h).

Indicaciones. Su paso al tejido mamario y a la leche se ha descrito como adecuado, por lo que puede tener cabida en el tratamiento de la mastitis. En cabras, se han hecho ensayos que demuestran una distribución adecuada del florfenicol a glándula mamaria.

En ambos casos (tianfenicol y florfenicol), se debe recordar que antes de usar estos fármacos en la clínica práctica se necesita establecer el tiempo de retiro de la ordeña. Una característica importante de estos fármacos es que no alteran la función fagocítica y por tanto su efecto sobre la respuesta inmunitaria local es mínima, rasgo vital para tener éxito clínico.

Se ha utilizado por vía parenteral y por vía intramamaria para el tratamiento de la mastitis, pero según lo observado en diversos ensayos, no ofrece efectos clínicos muy superiores a las terapias convencionales y además tiene la desventaja de que no se han determinado los tiempos de retiro del ordeño. No obstante, la aplicación por vía intramamaria del preparado para uso por vía IM del florfenicol, brinda valores de $Cp_{\text{máx}}$ superiores a los obtenidos por la propia vía IM, lo que en algunos casos puede tener utilidad práctica.

Macrólidos

La eritromicina y la tilosina se han utilizado en la terapéutica de la mastitis con éxito considerable debido a su alta difusión a tejido mamario y leche.

Como es común en la quimioterapia de enfermedades bacterianas, su uso excesivo genera rápidamente resistencias bacterianas. A pesar de que la lincomicina y la espiramicina pertenecen a otros grupos, por su comportamiento cinético se incluyen en este grupo.

No se deben administrar de manera conjunta dos macrólidos o lincomicina y macrólidos, debido a que compiten por el mismo sitio de acción y sus efectos serán menores en lugar de aditivos. Se han publicado pocos informes sobre la eficacia de la espiramicina, pero son comparables a los obtenidos con la cloxacilina para mastitis por grampositivos.

Los macrólidos alcanzan en la glándula mamaria una concentración bactericida óptima equivalente a tres a cinco veces la concentración plasmática. Por tanto, son fármacos ideales en el tratamiento de la mayoría de las mastitis producidas por grampositivos, algunos anaerobios, e incluso por *Nocardia asteroides*, pero ninguna otra *Nocardia*.

Eritromicina

La eritromicina puede aplicarse por vía parenteral o intramamaria. Debido a que la mastitis suele aumentar el pH del tejido mamario y esto reduce la concentración o la proporción de eritromicina en tejido mamario: plasma, se recomienda la administración intramamaria y parenteral conjuntamente. Además, se ha visto resistencia cruzada entre eritromicina y lincomicina. Esta última se concentra en tejido mamario, pero puede producir graves efectos colaterales en el ganado, por lo que no se le recomienda.

Tilosina

La tilosina es eficaz contra especies de micoplasmas *in vitro*; empero, en la terapéutica de la mastitis inducida por *Mycoplasma sp.* no ha tenido éxito, aun cuando se aplica con tetraciclinas. La explicación que se ha dado a este fenómeno es que el antibiótico se ioniza y es incapaz de actuar contra los micoplasmas intracelulares. Esta misma combinación de oxitetraciclina-tilosina resultó útil en casos de mastitis inducida por *Pasteurella sp.* resistentes a tilosina únicamente. Los valores de CMI de la tilosina contra estreptococo β-hemolítico, *Staphylococcus aureus* y *Corynebacterium pyogenes* son relativamente bajos (1 μg/ml).

Pirilamicina

Es una lincosamida aprobada por la FDA para el tratamiento de la mastitis bovina producida por *Staphylococcus aureus*. Se le considera más activa que la clindamicina contra esta bacteria. La pirilamicina es una lincosamida con actividad primaria contra microorganismos grampositivos, incluyendo *Staphylococcus sp.* y *Streptococcus sp.* No es activa contra bacterias gramnegativas como *E. coli.*

Indicaciones y dosis. Se recomienda en casos de mastitis clínica y subclínica producida por *Staphylococcus aureus, Streptococcus agalactiae, S. dysgalactiae* y *S. uberis.* Se menciona que los microorganismos con CMI ≤2 μg/ml son susceptibles, y aquellos con CMI >4 μg/ml son resistentes. En casos de mastitis crónica por *Staphylococcus aureus,* la administración de pirilamicina por vía intramamaria es suficiente para controlarla, pero no para eliminar al patógeno; en estos casos se recomienda la administración de otro tipo de fármacos, incluyendo antibióticos sistémicos y terapia de sostén.

Vacas en lactación: se administran 300 mg/cuarto afectado/12 h/3 tratamientos. Antes se debe vaciar la ubre completamente, evitando que la suciedad se introduzca al pezón; se seca el área y se limpia cada pezón con algodón impregnado con antiséptico, como alcohol al 70 por ciento.

La punta de la jeringa se debe introducir lo más posible en el pezón y el contenido se inyecta sujetando firmemente éste. Una vez inyectado debe darse un ligero masaje para que el fármaco se difunda hacia la cisterna glandular. Después de la administración se recomienda lavar una vez más todas las tetas.

Polipéptidos

Polimixina

Indicaciones y dosis. Los derivados solubles del metanosulfonato de polimixina B y colistina pueden ser útiles en casos raros de mastitis inducida por gramnegativos como *E. coli, Pseudomonas sp., Enterobacter sp., Haemophilus sp., Pasteurella sp.* y *Proteus sp.*; las especies de *Serratia* son resistentes.

Debido a su actividad contra *E. coli*, cuyas endotoxinas neutralizan, se ha considerado que las polimixinas son una buena opción para disminuir los efectos sistémicos de este tipo de mastitis, efecto que por sí solo puede ser más importante que el efecto bactericida.

Vacas: en casos de mastitis se usan dosis de 5 mg/kg por vía IM, con la cual se logra una concentración en leche superior a los 2 μg/ml hasta por 4 h, capaz de eliminar la mayoría de los microorganismos problema. Se ha usado por vía intramamaria en la terapéutica de la mastitis por microorganismos coliformes en dosis de 100 mg/cuarto, a menudo combinada con un aminoglucósido que no sea neomicina, pues a esta última se le ha implicado en la aparición de mastitis por *Nocardia sp.*, una condición que amerita el desecho del ganado. No se recomienda la aplicación por más de tres a cuatro días, debido al efecto grave a nivel renal en todas las especies.

Bacitracina

La bacitracina es eficaz *in vitro* contra la mayoría de las bacterias causantes de mastitis. Actualmente existen algunos preparados mezclados con neomicina y/o polimixina, que se recomiendan en particular en Francia. Su aplicación parenteral está contraindicada por inducir nefrotoxicosis grave con una sola dosis.

Indicaciones y dosis. Puede ser útil para el secado, ya que la tasa de resistencias de los estafilococos es baja.

Vacas: se recomiendan concentraciones de 100-250 mg/cuarto o 500 UI/cuarto.

Tiempo de retiro. Éste depende de los vehículos; si se añade neomicina pueden requerirse 14-21 días.

Aminoglucósidos

Estreptomicina, dihidroestreptomicina, neomicina y gentamicina han sido utilizadas solas o combinadas con otros grupos de antimicrobianos en el tratamiento de la mastitis. Se ha sugerido que su eficacia se hace más evidente después de un par de inyecciones. Cuando no se obtiene mejoría clara, es necesario realizar un cambio rápido de antimicrobianos. Ningún aminoglucósido alcanza la CBO después de su administración parenteral, y a menudo tampoco la CMI. En consecuencia, se administran por vía intramamaria, combinados con antibióticos β-lactámicos. La leche reduce su actividad antibacteriana. Su distribución en la glándula es uniforme. A pesar de las desventajas de utilizar aminoglucósidos en la terapéutica de la mastitis, se siguen empleando

en preparados comerciales. Quizá se pueda justificar su uso en mastitis por *E. coli*, pues sus efectos en estos casos parecen ser útiles cuando se aplica por vía intramamaria. Ni siquiera la gentamicina es eficaz contra *Streptococcus sp*. Los aminoglucósidos se utilizan empíricamente en el tratamiento de las mastitis por *E. coli*, pero su eficacia se debe corroborar de manera cuidadosa, porque en muchos casos se presenta una curación espontánea.

Se ha dicho que el grado de ionización de la mayoría de los aminoglucósidos limita su penetración en el tejido mamario. Sería de interés investigar si el proceso inflamatorio favorece la distribución de los aminoglucósidos al tejido mamario, tal como ocurre en la meningitis.

Neomicina

La eficacia de la neomicina se reduce notablemente (100-200%) en presencia de leche, mientras que la de la enrofloxacina sólo se reduce 50%. Se ha utilizado la neomicina en el tratamiento de la vaca seca, sola o combinada con otros antimicrobianos (nitrofurazona, lincomicina). Sin embargo, es importante señalar que se ha encontrado que el uso regular de la neomicina aumenta notablemente las probabilidades de mastitis por *Nocardia sp.*, infección considerada una condición irreversible, por lo que se ha retirado este fármaco del mercado en Canadá; este efecto no se ha demostrado en México, Estados Unidos y otros países.

Estreptomicina

Se ha estimado que la estreptomicina, después de su administración parenteral, sólo alcanza concentraciones de 0:5 plasma:tejido mamario.

Gentamicina

Parece ser que todavía existe algún soporte empírico que apoya el uso de gentamicina por vía parenteral como el antibiótico de elección contra la mastitis por *E. coli*. Es más, hay informes de resultados exitosos en la terapéutica de mastitis por *Pseudomonas sp*. en yeguas.

En casos de meningitis aumenta la difusión de la gentamicina al líquido cefalorraquídeo y sería conveniente estudiar si ocurre lo mismo en el caso de la inflamación que se produce en la mastitis y evaluar el efecto del aumento del pH en el tejido mamario sobre la acción de la gentamicina, ya que ésta tiene mayor acción antimicrobiana a pH alto.

La gentamicina es eficaz cuando se administra por vía intramamaria, y posiblemente si se incluyera en liposomas podría aumentar la destrucción de formas "L" de *Staphylococcus aureus*.

Indicaciones y dosis. VACAS: se absorbe bien en dosis de 1.1 mg/kg por vía intramamaria, y alcanza concentraciones séricas de 1.09 ± 0.15 µg/ml, que son suficientes para producir residuos tisulares. Se ha utilizado sola o con polimixina B bajo supervisión médica y con el conocimiento de los efectos adversos que pudiera producir, de los cuales destaca la producción de residuos. Por vía parenteral no alcanza concentraciones terapéuticas en glándula mamaria, y cuando se le usa para el tratamiento de mastitis por *E. coli*, la percepción de éxito terapéutico se debe a la remisión espontánea de esta patología, propiciada por un ordeño frecuente. Los autores consideran que la gentamicina sólo deberá usarse por vía IV cuando se sospecha de un cuadro séptico-septicémico. Otros autores en el mundo han demostrado que la recuperación de animales con mastitis por *E. coli* se logra más fácilmente y con mejor relación costo-beneficio únicamente con terapias de sostén y ordeños frecuentes. En vacas con mastitis inducida de manera experimental la administración intramamaria de gentamicina da por resultado una absorción sistémica del 88%, permitiendo una persistencia del fármaco que produce residuos en tejido renal.

Tiempo de retiro. En vacas con mastitis por *E.coli*, el tiempo de retiro varía entre cuatro y 13 ordeños, y en casos de mastitis por microorganismos no especificados es de 28 días.

Kanamicina

Indicaciones y dosis. VACAS: la kanamicina es eficaz después de 48 h de uso intramamario, y se dice que junto con espiramicina es eficaz contra cocos grampositivos (kanamicina 50 mg + espiramicina 400 mg/cuarto). Se debe tener presente que la leche puede contener residuos después de la administración intrauterina de estos antibióticos. Se menciona que la combinación de kanamicina y penicilina ha resultado útil en el tratamiento de mastitis subclínicas producidas por *Staphylococcus aureus*, con la única desventaja de que se requieren largos periodos de retiro. Se utiliza tópicamente con éxito en el tratamiento de algunas mastitis por cocos gramnegativos y grampositivos, junto con espiramicina; también es eficaz en vacas para el tratamiento de infecciones causadas por *Corynebacterium paratuberculosis*.

Dihidroestreptomicina

Indicaciones y dosis. VACAS CON MASTITIS COLIFORME: 2-4 ml/100 kg/día por vía IM (pero no se han publicado pruebas de que este tratamiento sea eficaz, ya que se distribuye poco en la leche).

Tobramicina

Se considera muy activa contra los patógenos más comunes en la mastitis bovina. Para *Staphylococcus aureus* se detectó una eficacia superior al 60%, con CMI de 0.6 µg/mililitro.

Indicaciones y dosis. VACAS: Se utiliza poco debido a su alto precio, pero en algunos países se recomienda en dosis de 80-125 mg/cuarto. Las dosis parenterales no llegan a la glándula mamaria.

Aminociclitoles

Apramicina

Durante un estado de mastitis aguda en vacas, la apramicina se distribuye hacia la leche en los cuartos afectados en mayor concentración que en los cuartos sanos, pero no se sabe si puede tener efectos tóxicos o si produce residuos.

Sulfonamidas

No se les considera la primera opción en la terapéutica de la mastitis. Quizá tengan utilidad en la mastitis causada por *E. coli*. No obstante, tienen buen espectro de actividad contra la mayoría de los microorganismos patógenos que producen mastitis. La combinación de sulfonamidas + trimetoprim tiene notable actividad *in vitro* contra varias especies de estafilococos, estreptococos y *Corynebacterium pyogenes*. Aún no existe suficiente información acerca del uso de estos fármacos en el tratamiento de la mastitis bovina. Es importante destacar que el trimetoprim tiene vida muy corta en vacas, de poco más de 1 h (en comparación con 10 h en el ser humano). Por tanto, su rápida eliminación limita su efecto sinérgico *in vivo* con las sulfonamidas, a pesar de que el trimetoprim tiene buena difusión hacia el tejido mamario. En un futuro cercano se contará con otros derivados aminopirimidínicos (compuestos relacionados con trimetoprim) con vida media más prolongada, como aditoprim y baiquilotrim. Los desechos de tejido pueden proveer un sustrato adecuado a la bacteria para enmascarar los efectos del trimetoprim y de las sulfonamidas.

Fluoroquinolonas

No se ha trabajado lo suficiente para evaluar la eficacia de las fluoroquinolonas. Para evitar el desarrollo de resistencias en el grupo de antimicrobianos más potentes hasta hoy descubierto, se deberían emplear como antimicrobianos de reserva. Sin embargo, ya se les ha incorporado de lleno a la clínica y se ha sugerido su uso para tratar la mastitis bovina. También se ha propuesto para la terapéutica de vacas en el secado, debido a que las fluoroquinolonas pueden difundirse bien a la leche y permanecer por un tiempo prolongado si no se ordeña a la vaca. Los autores han evaluado la eficacia clínica de varias fluoroquinolonas en grandes grupos, y encontraron poca diferencia de eficacia entre ellas. Sin embargo, se puede sugerir que la enrofloxacina tiene una ligera ventaja clínica.

Enrofloxacina

Indicaciones y dosis. La administración por vía intramamaria de un preparado para vía oral de enrofloxacina diluida en solución salina (250 mg/cuarto en 10 ml) tiene un espectro de curación de 83.3% en la mastitis subclínica por *Staphylococcus sp.* y *Corynebacterium sp.*, así como de 89% en casos de mastitis de origen bacteriano no determinado. Por desgracia, los estudios referidos no son comparables, pues no se proporcionan datos sobre la edad de los animales, el número de cuartos infectados, el número de infecciones previas y la localización de la infección en la ubre.

Tiempo de retiro. Debido a que en muchos países no ha sido aprobada la enrofloxacina para usarse en el ganado lechero, aún no se determinan en detalle los tiempos de retiro. En un estudio llevado a cabo por los autores, no se detectó enrofloxacina en leche después de 96-120 h de su administración parenteral, pero después de una sola inyección parenteral de 5 mg/kg, la enrofloxacina permanece en leche tres veces más tiempo que en el plasma y se alcanzaron concentraciones bacteriostáticas en leche por más de 36 horas.

Norfloxacina

Las concentraciones *in vitro* de la norfloxacina en leche son mejores (CMI de 0.1 μg/ml) que las de otras fluoroquinolonas (0.06 μg/ml de enrofloxacina para *E. coli*); sin embargo, su eficacia a nivel de campo es comparable.

Se han realizado ensayos utilizando quinolonas; por ejemplo, se sabe que el nicotinato de norfloxacina administrado al principio del periodo de secado por vía SC puede alcanzar mejores porcentajes de curación y aminorar la tasa de infección por *Staphylococcus aureus*, comparado con la cefapirina benzatínica. La norfloxacina puede ser potencialmente benéfica contra *Corynebacterium pseudotuberculosis* y es activa contra la mayoría de los microorganismos gramnegativos que afectan la glándula mamaria.

Antiinflamatorios

Regularmente no se publican los efectos de los antibióticos sobre la recuperación de la producción láctea; los criterios de curación se limitan a informar de la cura clínica o bacteriológica, o ambas. Esto se debe a que a menudo el clínico olvida que los antibacterianos sólo actúan a ese nivel, sin capacidad de desinflamar, de cambiar el pH del medio o de eliminar el pus y los detritos celulares de un sitio. Los antiinflamatorios no esteroideos contribuyen a

elevar la eficacia de recuperación en la mastitis clínica y mejoran el porcentaje de recuperación de la producción láctea. Este porcentaje es un indicador importante de la eficacia de un tratamiento, porque contempla el grado de rehabilitación de la productividad del tejido glandular y por tanto repercute más en la relación costo/beneficio de cualquier tratamiento. Los antiinflamatorios no esteroideos, como meglumina de flunixina, piroxicam, el mismo ácido acetilsalicílico, ketoprofeno, etc., bloquean la liberación de aminas vasoactivas (como serotonina, histamina, cininas etc.) y seguramente también tienen efecto sobre lipooxigenasa y ciclooxigenasa, con lo que evitan la producción de prostaglandinas y leucotrienos implicados en la inflamación. Como consecuencia de esto, también inhiben el dolor.

Las tendencias modernas de las terapias contra la mastitis deben incluir una visión integral. Es claro que se deberá atacar al agente causal y sus efectos inflamatorios sobre el organismo; también se deberá contemplar el bienestar del animal en casos de mastitis por enterobacterias, y por ello es cada vez más común añadir tratamientos hidroelectrolíticos y oxitócicos para mejorar el vaciado de la glándula y algunas veces antihistamínicos bloqueadores de receptores H_1. Más aún, se han intentado los tratamientos con interferón, con interleucinas y con diversos remedios herbolarios.

Todavía es incierto el verdadero valor de muchos fármacos en el tratamiento de la mastitis; por ejemplo, el uso de glucocorticoides en ocasiones ha sido aceptado y en otras, rechazado. Es claro que los antiinflamatorios son necesarios, ya que siempre existe un proceso inflamatorio, en ocasiones grave. Se ha demostrado que una glándula tratada con antiinflamatorios no esteroideos presenta menos reincidencias y se cura más pronto. Es importante recordar que por desgracia se incorporan muchos antiinflamatorios no esteroideos a la clínica bovina sin determinar antes su farmacocinética y distribución a la glándula mamaria.

Meglumina de flunixina

La meglumina de flunixina se considera una buena alternativa dado que además de su capacidad antiinflamatoria, se ha demostrado que es capaz de reducir los signos clínicos relacionados con la endotoxemia de la mastitis producida por *E. coli*.

Fenilbutazona

No se recomienda, pues aunque es muy eficaz, su periodo de retiro es prolongado y los residuos pueden inducir en el ser humano reacciones alérgicas graves e incluso letales (síndrome de Lyell con epidermólisis necrosante generalizada, síndrome de Stevens-Johnson, etc.).

Dimetilsulfóxido

El dimetilsulfóxido puede ser útil como antiinflamatorio tópico. En algunos casos se le ha utilizado como vehículo de compuestos y antimicrobianos liposolubles, y dado que en sí es altamente liposoluble, en teoría aumenta la penetración del antimicrobiano en el tejido mamario. No obstante, deben llevarse a cabo más estudios clínicos y farmacológicos para apoyar esta teoría. Por otro lado, debe tomarse en cuenta que muchos antimicrobianos liposolubles, diluidos o no en dimetilsulfóxido, pueden absorberse de la glándula mamaria y redistribuirse, aumentando la presencia del fármaco a otros niveles; por ejemplo, el florfenicol se absorbe de la glándula mamaria y alcanza cifras plasmáticas comparables con las encontradas en sangre después de la administración IV, una situación ideal en el caso de mastitis causada por *E. coli*.

Otros fármacos y recursos

Si bien es cierto que no se puede dejar de recurrir a la terapia de los casos clínicos, el enfoque primario del veterinario deberá ser la prevención. Para ello:

- Están en desarrollo vacunas, particularmente útiles hasta ahora, contra la mastitis por *E. coli*.
- Se evalúa el uso de campos electromagnéticos. Últimamente, su empleo para la prevención y curación de la mastitis bovina ha alcanzado gran éxito en China y Rusia. Es más, se ha observado incremento en la producción láctea cuando se aplican estos campos con un dispositivo incluido dentro de la máquina de ordeño. Existen algunas propuestas acerca del mecanismo de acción de esta técnica, las cuales incluyen la electroporación, la activación leucocítica y el incremento del aporte sanguíneo en la glándula mamaria.
- Se diseñan nuevas prácticas de higiene.
- Se analiza la influencia que tiene el estrés.
- Se pondera el uso de inmunoestimuladores inespecíficos.
- No queda clara la intervención de las enzimas en las infecciones producidas por *Corynebacterium pyogenes*, ni los efectos benéficos del uso de las vitaminas A, D y E.
- Se han hecho algunos acercamientos naturales a tratamientos con compuestos no ortodoxos, pero se les ha dado poco reconocimiento. Algunas técnicas requieren validación internacional; por ejemplo, se dice que la infusión intramamaria de 250 ml de una solución saturada de glucosa puede ser muy eficaz en el tratamiento de la mastitis por *Pseudomonas sp*.
- Se estudia el uso de mediadores de la inflamación para favorecer la entrada de antibacterianos a las células afectadas.

- Se ha propuesto el empleo de factor recombinante alfa de necrosis tumoral + antibacterianos para mejorar o impulsar los mecanismos de defensa.
- Se han usado otras citocinas más agentes antimicrobianos e interferón bovino.

Algunos de los procedimientos anteriores podrían en un futuro cercano hacerse de uso rutinario para tratar las mastitis subclínicas y reducir en grado sustancial el porcentaje de animales afectados clínicamente.

Conclusión

Se ha demostrado y resulta congruente, que las vacas sometidas a alguna forma de estrés, o con problemas nutricionales o metabólicos, presenten más casos de mastitis. El uso o suplementación de antioxidantes mejora la función neutrofílica y las defensas de las vacas. Para cualquier infección en cualquier especie, existe la premisa de que a mayor capacidad inmunitaria (celular y humoral) mayores posibilidades de éxito terapéutico. Empero, aún resta mucho trabajo para entender el concepto de interacción que hace a una vaca resistente y otra susceptible a la mastitis. La investigación moderna debe dejar atrás los antibacterianos y tratar de descifrar los mecanismos naturales de defensa para lograr su manipulación y dar un salto real en el tratamiento y prevención de esta patología. En cierta medida, ya se ha intentado con éxito mejorar la calidad inmunológica de las glándulas mamarias hacia el final de la lactación y durante el secado. En otras palabras, no se requiere un veterinario para diagnosticar una mastitis clínica. De hecho, tampoco se precisa de una preparación universitaria para diagnosticar una mastitis subclínica, pero en cambio sí es necesario un médico veterinario para detectar cambios sutiles en el comportamiento de la vaca, la modificación del número de células somáticas y bajas moderadas en la producción, que sugieren un foco patológico en puerta. Es entonces cuando antes de la manifestación clínica se debe actuar y proponer los cambios que beneficien al animal, sin necesidad de usar antimicrobianos en toda ocasión.

48 Farmacología de la reproducción. Esteroides sexuales

Este capítulo comprende:

Conceptos generales

El conocimiento de los mecanismos fisiológicos que participan en la reproducción de los animales domésticos es de importancia fundamental para utilizar prácticas adecuadas de manejo e instituir un tratamiento hormonal racional que permita incrementar la eficacia reproductiva. Por tanto, este capítulo se orienta a la descripción de los procedimientos farmacológicos hormonales que controlan los fenómenos reproductivos, como edad a la pubertad, sincronización del estro, control de la ovulación y del parto, inducción de la superovulación, y reducción del periodo abierto posparto y del anestro estacional. Es importante que se tenga en cuenta que la terapéutica hormonal puede llegar a generar más pérdidas que beneficios, por lo que deben usarse siempre de manera precisa los fármacos hormonales, tanto en lo relativo al momento de la dosificación como a la cantidad específica. Se ha dicho que las yatrogenias de origen hormonal son a menudo irreversibles, en especial si se trata del delicado equilibrio hormonal de la reproducción. Por ello, resulta necesario hacer hincapié en que el tratamiento hormonal debe ser consecuencia de un diagnóstico certero y del conocimiento detallado del estado endocrino del individuo. Sólo así se derivan beneficios evidentes. También se ponderan los efectos colaterales, que en múltiples ocasiones se presentan y que son el producto del aún incipiente conocimiento que se tiene de las interacciones entre el sistema endocrino y los demás componentes de la homeostasis o mejor dicho homeocinesis, incluyendo al llamado sistema endocrino difuso.

A los esteroides sexuales se les divide en:

- *Femeninos*: estrógenos y progestágenos. Los principales estrógenos son 17β-estradiol, estrona y estriol. De la P_4 se tienen sales como acetoxiprogesterona y pregnanediol.
- *Masculinos*: se le da el nombre genérico de andrógenos, de los cuales el más importante es la testosterona y otros menos importantes son androstenediona, propionato de testosterona y etiltestosterona.

Estrógenos

Los principales estrógenos en los mamíferos son *17β-estradiol*, *estrona* y *estriol*. Se producen en el folículo ovárico y en la placenta. En la actualidad existen estrógenos sintéticos que han sustituido en parte a los naturales; ejemplos de ellos son dietilestilbestrol (DES), etinilestradiol, bencestrol y hexestrol; en algunas especies se considera estrogénico al clomifeno. El tamoxifén es un antagonista estrogénico.

Mecanismo de secreción

La mayoría de los estrógenos naturales se produce en el folículo ovárico bajo la estimulación de las hormonas foliculostimulante (FSH) y luteinizante (LH). Por retroalimentación (realimentación o retroacción) negativa, los valores sanguíneos de estrógenos inhiben la secreción de las hormonas FSH de la hipófisis y GnRH del hipotálamo. Parece ser que el carácter cíclico de la secreción de FSH y LH se debe a un control neurohumoral ejercido, en parte, por el llamado sistema endocrino difuso influido por variables como horas de luz, nutrición, genética, estímulos olfatorios (feromonas), etcétera.

Efectos

Los efectos de los diferentes compuestos sólo difieren en potencia y duración según el siguiente criterio:

- *Bencestrol*. Ligeramente menos activo que el 17β-estradiol y 2½ veces más potente que la estrona
- *Dietilestilbestrol*. Igual eficacia que el 17β-estradiol
- *Hexestrol*. De potencia parecida a la del dietilestilbestrol
- *Etinilestradiol*. Unas 25 veces más potente que el dietilestilbestrol
- *Clomifeno*. Se considera antiestrogénico, pero posee efectos estrogénicos iniciales

Los estrógenos son las hormonas que promueven la maduración y diferenciación de los órganos sexuales primarios y secundarios (oviductos, vagina, glándulas accesorias, etc.), así como la expresión de los caracteres sexuales secundarios, incluyendo el comportamiento sexual. También aumentan la vascularización de los órganos sexuales primarios y accesorios; estimulan el crecimiento endometrial y epitelial en general e inducen el crecimiento tubular en la glándula mamaria. Asimismo tienen efecto anabólico y favorecen la osificación de las epífisis de los huesos largos. Son en general epiteliotropos, especialmente a nivel genital, porque promueven la mitosis y la cornificación. Una dominancia se relaciona con un aparato reproductor inmunocompetente. Por eso a menudo la luteólisis con prostaglandina $F_{2\alpha}$ es suficiente para erradicar un proceso aparentemente infeccioso, pero se ha demostrado que la estimulación excesiva con estrógenos causa problemas de infecundidad en varias especies, como es el caso de la intoxicación crónica con fitoestrógenos en ovejas. Dichas sustancias *(genisteína, miroestrol)* intervienen en la migración del embrión por el oviducto y en la implantación del blastocisto en el endometrio, causando muerte embrionaria o falta de implantación endometrial. Los fitoestrógenos inhiben la liberación de gonadotropinas por retroalimentación negativa e inhiben la ovulación.

Indicaciones y dosis

Se han utilizado en el tratamiento de la vaginitis en animales seniles y en la inducción del estro a través de la estimulación de FSH y LH. Su eficacia en este caso es variable, y se prefiere el empleo de gonadotropinas y gonadoliberinas (GnRH). La mayoría de las veces el estro logrado es sólo conductual. Se han utilizado estrógenos en casos de retención placentaria y endometritis sencilla, aunque actualmente se sugiere la terapéutica con $PGF_{2\alpha}$ o análogos, y en casos de endometritis de segundo o tercer grados se pueden usar antibacterianos.

Efectos adversos

Dosis altas causan hemorragias internas y en las vacas inducen mastitis y disminuyen la secreción láctea. En algunos casos producen piometra. Aún más, se ha contraindicado el uso de estrógenos en la endometritis, pues retardan el regreso al estro y se ha sugerido que la aplicación de 50-100 ml de suero del mismo animal por vía uterina proporciona opsoninas esenciales para el proceso infeccioso causado más que por una bacteria patógena, por una deficiencia de la respuesta inmunitaria local. Se ha sugerido la administración de levamisol durante cinco semanas antes del parto para aumentar las defensas y disminuir las infecciones posparto. Se ha planteado que la mejor manera de tratar las endometritis en vacas y yeguas es realizando lavados intrauterinos con 200-250 ml de solución salina hasta que se hayan retirado todos los loquios y pus. No se aconseja el uso de antibióticos. En decenios pasados se usaba oxitetraciclina diluida, pero los efectos irritantes de esta práctica y el daño al endometrio abren demasiado el intervalo parto-concepción, generando notables pérdidas económicas. Si se requiere administrar algo más que solución salina, se aconseja el uso de remedios que cambien el pH y las características fisicoquímicas del nicho, p. ej., bolos de urea.

Los estrógenos que pueden encontrarse en el mercado aparecen en el cuadro 48-1. Estrógenos como el dietilestilbestrol y el clomifeno se utilizan poco en veterinaria. En el cuadro 48-1 se registran sólo los más utilizados. Por sus efectos carcinogénicos se prohíbe el uso de dietilestilbestrol en especies domésticas destinadas a la producción de alimento.

Estradiol

Su nombre químico es (17β)-estra-1,3,5(10)-trieno-3,17-diol; β-estradiol (fig. 48-1); su fórmula condensada es $C_{18}H_{24}O_2$ y tiene peso molecular de 272.39 Da. Existen diferentes sales, como 3-benzoato, 17β-ciclopentanopropanoato, dipropionato, hemisuccinato, 17-heptanoato, 17-undecanoato y 17-valerato. Para uso en medicina veterinaria se encuentran aprobados benzoato, valerato, cipionato y 17β-estradiol.

Cipionato de estradiol

Es un estrógeno natural que se produce por esterificación del estradiol con ácido ciclopentanopropiónico y se encuentra en forma de polvo cristalino-blanco; puede tener un olor ligero o ser inodoro, y es soluble en aceites vegetales.

Cuadro 48-1. Estrógenos que quizá se encuentren en el comercio y sus dosis

Compuesto	Vaca y yegua	Oveja	Cerda	Perra
Dietilestilbestrol (solución oleosa)	10-25 mg/día por vía IM o SC	1-3 mg/día por vía IM o SC	3-10 mg/día por vía IM o SC	0.2-5 mg/día
Dietilestilbestrol en cristales	50-100 mg cada 2 semanas por vía IM o SC*	5-10 mg cada 2 semanas IM o SC*	5-10 mg cada 2 semanas por vía IM o SC*	0.5-1 mg cada 2 semanas por vía IM o SC
Dietilestilbestrol en implante	1 g/3 meses	–	–	–
Citrato de clomifeno	50 mg/día/5 días	–	–	–
Estrógenos conjugados (estrona y aquilina)	–	–	–	20-50 mg/día
Estradiol, benzoato	15-20 mg por vía IM	–	–	–
Estradiol, cipionato	3-10 mg por vía IM	–	–	0.1-0.5 mg, máximo 2 mg por vía IM
Estradiol, fenilpropionato	5-15 mg por vía IM	–	7.5 mg por vía IM	–

*Uso prohibido por su potencial carcinógeno.

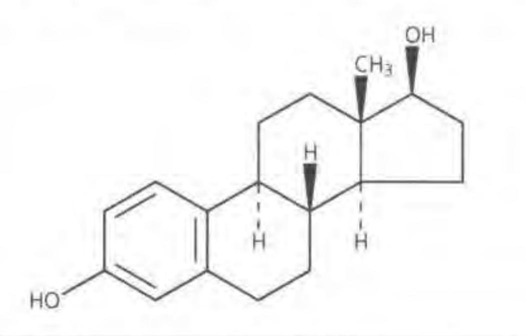


Fig. 48-1. Fórmula estructural del estradiol.

Farmacodinámica

Es el más activo de los estrógenos endógenos y produce los mismos efectos que los descritos anteriormente. Causa además aumento o fijación de Ca^{2+} en los huesos.

Farmacocinética

Si se encuentra en un vehículo oleoso su absorción puede tardar días; se acumula en tejido adiposo, se metaboliza por vía hepática y se elimina principalmente por vía urinaria y de manera secundaria por bilis.

Indicaciones y dosis

Perras: para evitar la gestación se administran 0.02-0.04 mg/kg vía IM 72 h antes del coito, lo cual lo hace impráctico en la mayoría de los casos.

Gatas: para evitar la gestación se administran 0.125-0.25 mg/kg vía IM 40 h antes del coito.

Vacas: para dar término a la gestación por regresión del cuerpo amarillo se administran 4-8 mg vía IM. En caso de anestro la dosis es de 3-5 mg. Para piómetra y retención placentaria es de 10 mg IM, y para persistencia del cuerpo amarillo se usan 4 mg administrados por vía IM. Se le ha usado con éxito para mejorar la reproducción en vacas sincronizadas con prostaglandinas $F_{2\alpha}$, administrando 1 mg/vaca después de la última inyección de prostaglandina $F_{2\alpha}$ o análogos. Este procedimiento parece mejorar la ovulación y las manifestaciones de celo.

Yeguas: para inducción del estro fuera de época se administran 10 mg; se espera la presentación del estro en dos o tres días después del tratamiento; para inducción del estro en yeguas con "calor silencioso", la dosis es de 1 mg; para aumentar las defensas uterinas se administran durante tres a cinco días 1-2 mg de estradiol. Para sincronización del estro se usan inyecciones diarias por 10 días de 150 mg de progesterona con 10 mg de estradiol, seguidos de prostaglandina con la última dosis de esteroides. Alrededor de 50% de las yeguas ovularán a los 8-10 días. Esta misma combinación de esteroides se usa para el mantenimiento de la preñez por 10-15 días.

Efectos adversos

Está contraindicado durante la gestación, ya que se ha demostrado que causa malformaciones fetales además de inducir depresión de la médula ósea fetal. En vacas produce estro prolongado, irritación genital y quistes y disminuye la producción láctea. Puede aumentar el sangrado en perras sometidas a cirugía del aparato reproductor.

Interacciones

La rifampicina disminuye la actividad estrogénica probablemente debido a la inducción del sistema microsómico enzimático; aunque existen otros inductores de este sistema como el fenobarbital y la fenilbutazona, su efecto aún se desconoce. El efecto de los esteroides se potencia si se administra junto con corticosteroides, y se postula que los primeros inhiben la unión a proteínas de los segundos y/o que disminuyen su metabolismo. La actividad de los anticoagulantes orales disminuye si se administran estrógenos, por lo que será necesario ajustar la dosis.

Dietilestilbestrol (DES)

Es un agente estrogénico sintético no esteroideo que se encuentra en forma de polvo blanco cristalino, sin olor. Es prácticamente insoluble en agua, pero soluble en alcohol y aceites vegetales. Se le conoce también como DES o estilbestrol.

Farmacodinámica

Además de los efectos mencionados de los estrógenos, incrementa las secreciones en las mucosas vaginales y endometriales y aumenta el tono uterino. El DES también posee actividad antineoplásica en algunos adenomas de glándulas perianales e hiperplasia prostática, pero en general se le considera un carcinógeno potencial importante en el ser humano, y por lo tanto está prohibido su uso en animales productores de alimentos. Afecta el RNAm y la síntesis proteínica en el núcleo celular.

Farmacocinética

El DES se absorbe bien en el TGI de los animales monogástricos. Se metaboliza con lentitud en el hígado, en mayor medida por glucuronización, y se elimina principalmente por orina y menos por heces.

Indicaciones y dosis

Aumenta la ganancia proteínica y la retención de agua a todos los niveles, especialmente en los genitales. Se ha uti-

lizado dietilestilbestrol para la prevención de la preñez en perras en dosis de 2-3 mg/kg, pero sólo es eficaz dos a tres días después del coito. Sin embargo, este procedimiento induce la presentación de quistes foliculares y es frecuente el desarrollo de piómetra, por lo que se prefiere utilizar $PGF_{2\alpha}$ o sus análogos semisintéticos como cloprostenol o bien cabergolina, un antagonista de dopamina que actúa como factor inhibidor de prolactina y promotor de la esteroidogénesis. Se le ha usado bajo los siguientes esquemas para terminar la preñez en perras y gatas:

GATAS: 15 µg/kg/día VO, más 10 µg/kg de alfaprostol vía SC durante 10-15 días alternando un día cada fármaco. Funciona mejor en etapas tempranas de la gestación.

PERRAS: mismo esquema, pero el resultado es mucho más confiable pues la eficacia llega casi al 100% para este propósito. Otro esquema incluye la administración de cabergolina en dosis de 5 µg/kg/día por 10 días VO, más 30 µg/kg/tid de bromocriptina por VO. Se informa 90% de eficacia.

Se ha usado para controlar la incontinencia urinaria y en el tratamiento de dermatitis causadas por ovariohisterectomía, así como en el tratamiento de ciertas neoplasias dependientes de estrógenos.

Para evitar la gestación la dosis es de 0.1-1 mg/5 días VO cuando el animal se presenta antes de 48 h después del coito; la dosis aumenta a 1-2 mg/5 días VO si se presenta hasta las 72 horas.

Para el tratamiento de adenomas glandulares perianales e hiperplasia prostática, la dosis es de 0.1-1 mg cada 24-48 h por vía oral.

Efectos adversos

Provoca anemias a menudo letales e inactividad ovárica con formación de quistes. En algunos animales de laboratorio, el dietilestilbestrol ha resultado oncógeno, por lo que su venta está restringida. Está contraindicado durante la gestación, ya que se ha demostrado que causa malformaciones fetales del sistema genitourinario. No debe usarse en animales productores de alimentos. En perros y gatos es tóxico para la médula ósea y puede provocar alteraciones hemáticas, en especial en animales viejos y en dosis elevadas. La toxicosis crónica se caracteriza por anemia normocítica normocrómica, trombocitopenia y neutropenia.

La administración diaria de DES en gatos produce daño pancreático, hepático y cardiaco. Los estrógenos pueden provocar hiperplasia endometrial y piometra. Si se administra crónicamente en machos puede producir feminización.

La administración experimental de dosis de 60-495 mg durante un mes a cuatro años en perritas menores de ocho meses de edad han provocado adenocarcinomas ováricos malignos.

Interacciones

Igual que el cipionato de estradiol.

Estrógenos conjugados

Son sales sódicas de sulfato de estrógenos derivados de orina de yeguas preñadas. A menudo la forma de obtener estos estrógenos se considera no humanitaria o con trato poco adecuado para las yeguas y sus productos, y por ello muchos veterinarios prefieren no utilizarlos.

Farmacocinética

Se considera que siguen la misma vía metabólica que el estradiol; esto es, oxidación y conjugación con eliminación principalmente urinaria y de manera secundaria por vía biliar. Sin embargo, en perros se ha descubierto que los estrógenos conjugados son asimilados por el bazo y que se forma a este nivel glucosiduronato de estrona y glucosiduronato de 17β-estradiol.

Indicaciones y dosis

Se le utiliza más en seres humanos como terapia de reemplazo, pero en veterinaria puede tener algunos usos similares a los descritos para el estradiol. Además se les ha utilizado en caballos de carreras para evitar el sangrado pulmonar. Se ha cuestionado el valor de esta práctica, y puede considerarse que aún está en fase experimental.

Andrógenos

De este grupo, el principal compuesto es la testosterona. Los andrógenos son producidos por las células intersticiales o de Leydig, las cuales son estimuladas por la hormona hipofisaria estimulante de las células intersticiales (ICSH) o LH bajo la señal de la GnRH. También se producen cantidades mínimas de andrógenos en la corteza suprarrenal, el ovario y la placenta. La secreción testicular de andrógenos es regulada por sus propios valores en sangre, y ejercen retroalimentación negativa a nivel del hipotálamo (control de la secreción del factor liberador de las gonadotropinas, GnRH) y de la hipófisis (FSH y ICSH).

Efectos de la testosterona en el organismo

En virtud de los efectos anabólicos y androgénicos de la testosterona y sus análogos, los usos terapéuticos se clasifican del mismo modo que sus efectos fisiológicos; empero, se debe tener presente que la testosterona puede ocasionar degeneración testicular, necrosis o daño hepático y promueve la aparición de cáncer o hipertrofia

prostática en perros. Diversos autores consideran que la mejor opción cuando un semental no está produciendo suficientes espermatozoides, es permitirle descansar y proporcionarle una dieta balanceada. En general, la testosterona posee dos tipos de acciones: androgénicas y anabólicas.

Efectos androgénicos

Éstos incluyen maduración y diferenciación de los órganos sexuales primarios y accesorios, como el epidídimo, todo el sistema de conductos y la próstata. Además, la testosterona estimula la espermatogénesis (junto con FSH y ICSH) y es el origen de la diferenciación de las características sexuales secundarias (pelo, desarrollo de masa muscular, voz, comportamiento sexual, etc.).

Entre los usos androgénicos de la testosterona se incluye el tratamiento de azoospermia, oligospermia, hipogonadismo y disminución de la libido en sementales. A veces su efecto es solamente temporal o nulo. En este caso, se emplea la combinación de testosterona más gonadotropina o GnRH más ácido glutámico (2-10 mg/toro) y metionina (5-30 mg/toro/día por vía IM).

La terapéutica de la oligospermia en toros sementales "cansados" puede resultar benéfico si los valores de testosterona no inhiben el eje hipotálamo-hipofisario. Pueden usarse como sustituto de los andrógenos en casos de castración no planeada (accidental); para estos casos se usan sales de testosterona como se indica en el cuadro 48-2.

Existen otros fármacos de acción androgénica, como la *mesterolona*, cuyo uso no ha sido evaluado en los animales domésticos, pero los fabricantes mencionan que no inhibe la secreción de FSH y ICSH hipofisarias ni la liberación de GnRH hipotalámica. Sus dosis en el ser humano son de 2-3 mg/adulto/día de fluoximesterona y 50-100 mg/adulto/día de mesterolona, ambas por VO. Sería interesante evaluar su eficacia en algunos problemas reproductivos de los sementales, como la oligospermia.

Se han utilizado testosterona, metiltestosterona, mibolerona, boldenona y mesterolona en perras greyhound a fin de evitar el celo en dosis de 1 mg/kg VO. Este procedimiento está prohibido y genera además un fuerte efecto anabólico.

Efectos anabólicos

Entre éstos se incluye incremento de la retención de nitrógeno, y por ello hay un equilibrio nitrogenado positivo. Esto resulta muy útil en animales en engorda (véase el capítulo de promotores del crecimiento) o en la terapéutica de la debilidad senil. Además, promueven la retención de potasio y fósforo, lo que puede llegar a causar ligero edema. Asimismo fomenta la maduración y mineralización óseas y el crecimiento del cartílago epifisario con dosis terapéuticas, y tiene el efecto contrario con dosis excesivas.

Los andrógenos anabólicos se utilizan para corregir el equilibrio negativo nitrogenado y de Ca^{2+} en animales seniles, en infecciones o enfermedades crónicas o graves (como moquillo y parasitosis) o en condiciones como la desnutrición o la sobredosis de glucocorticoides (aumentan el catabolismo proteínico), en el periodo posoperatorio o después de un traumatismo. Por ser eritropoyéticos, los andrógenos anabólicos se emplean en la anemia aplásica adquirida (cuadro 48-3).

Danazol

El danazol es un derivado sintético de la etiniltestosterona y se encuentra en forma de polvo de color amarillo cristalino; prácticamente es insoluble en agua pero soluble en alcohol. En la figura 48-2 se presenta su fórmula estructural.

Farmacodinámica

Es un andrógeno sintético con efecto débil; suprime el eje ovárico-hipofisario. Es probable que el danazol inhiba directamente la síntesis de esteroides sexuales y que se una a los receptores tisulares de éstos, donde puede expresar su efecto anabólico, androgénico débil y antiestrogénico.

Cuadro 48-2. Sales de testosterona y dosis utilizadas

Compuesto	Caballo	Toro	Ovinos	Perro	Gato
Propionato de testosterona	100-300 mg/total cada 3 días SC	100-300 mg/total cada 3 días SC	25 mg/total cada 3 días	5-20 mg/total cada 3 días SC	5-8 mg/total cada 3 días SC
Ciclopentil propionato de testosterona	Igual que el propionato de testosterona, pero cada 7 a 14 días				
Testosterona	0.5-1 g/total cada 60 a 90 días en implante	0.5-1 g/total cada 60 días en implante	100-250 mg total cada 60 a 90 días en implante	20-50 mg/total cada 60 a 90 días en implante	10-25 mg/total cada 60 a 90 días en implante

Cuadro 48-3. Dosis de andrógenos anabólicos (en mg/animal o según se especifique)

Compuesto	Toros-vacas	Caballo	Ovejas y cabras	Perras	Gatas
Metandienona	15-25 cada 8 días IM o SC	10-20 cada 8 días SC	8-12 cada 5 a 8 días	1.5-2 cada 5 a 8 días SC	0.5-1 cada 5 a 8 días SC
Undecilinato de boldenona	200-300 cada 2-4 semanas IV	200-250 cada 2-4 semanas IM	50-100 cada 5 semanas IM	5 mg/kg cada 3-4 semanas IM	1-2 mg/kg cada 3-4 semanas IM
Estanozolol	–	–	–	0.5-4 mg 2 veces al día Perros: 10-50 mg cada 7 días IM	0.5-2 mg 2 veces al día Gatos: 10-25 mg cada 7 días IM

Farmacocinética

Al administrarse por VO se absorbe en el TGI; al incrementar su dosis no se eleven las concentraciones plasmáticas. Se metaboliza por vía hepática y al parecer atraviesa la placenta.

Indicaciones y dosis

Perros: para el tratamiento adjunto de anemia hemolítica inmunomediada o trombocitopenia la dosis es de 10 mg/kg/día por VO durante las dos primeras semanas y en combinación con corticosteroides. Cabe recordar que la dosis de corticosteroides debe ir disminuyendo paulatinamente.

Gatos: para el tratamiento adjunto de anemia hemolítica inmunomediada la dosis es de 10 mg/kg/día por vía oral.

Efectos adversos

El efecto adverso más importante en perros es la hepatotoxicosis. Ocasionalmente provoca virilización en hembras. Otros efectos son ganancia de peso, edema, atrofia testicular, alopecia o pelo hirsuto. Es de empleo delicado en animales con daño hepático, renal o cardiaco. Tiene efectos teratógenos.

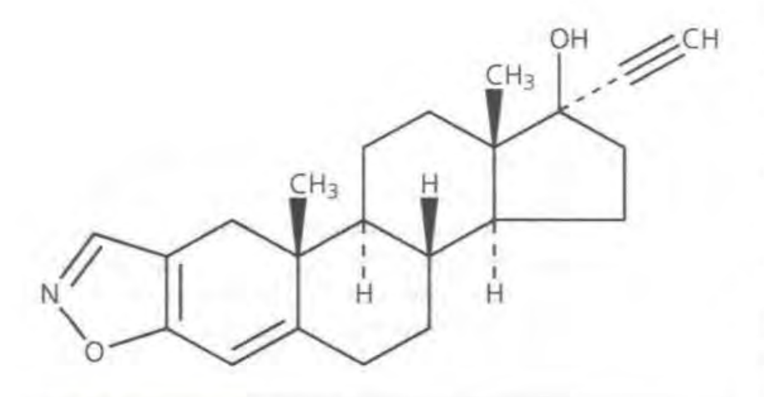


Fig. 48-2. Fórmula estructural del danazol.

Interacciones

En medicina veterinaria está indicado para el tratamiento adjunto (con corticosteroides) de trombocitopenia inmunomediada canina y anemia hemolítica autoinmunitaria. Al parecer existe un sinergismo del danazol con los corticosteroides (p. ej., prednisona). Potencia el efecto de los anticoagulantes debido a que el danazol reduce la síntesis de factores de la coagulación. Aumenta el metabolismo de carbohidratos y los requerimientos de insulina. Disminuye la tiroxina sérica total.

Mibolerona

Es un andrógeno no progestacional que se encuentra en forma de sólido de color blanco cristalino. Se le conoce también como dimetilnortestosterona.

Farmacodinámica

Actúa bloqueando la liberación de LH (hormona luteinizante) del lóbulo anterior de la hipófisis vía retroalimentación negativa. Los folículos maduran hasta cierto punto, pero no llegan a hacerlo completamente y por lo tanto no hay ovulación ni desarrollo del cuerpo amarillo. El resultado total es la supresión del ciclo estrual si el fármaco se administra antes del inicio del proestro (30 días antes).

Después de que se suspende la administración del fármaco el próximo estro se presentará en 7-200 días (promedio 70 días).

Indicaciones y dosis

Está indicada para la prevención del estro (calor) en perras. Se ha demostrado una eficacia de hasta 90% en ensayos clínicos. En el gato tiene un estrecho margen terapéutico.

Farmacocinética

Al administrarse por VO se absorbe en el intestino y se metaboliza con rapidez por vía hepática, lo que produce aproximadamente 10 metabolitos. Se elimina por orina y heces.

Efectos adversos

Está contraindicada en perras con adenoma y adenocarcinoma perianal u otras neoplasias dependientes de andrógeno. También está contraindicada en animales con insuficiencia hepática o renal y durante la gestación. Puede producirse masculinización fetal. Otras alteraciones incluyen acumulación de líquidos en vagina y útero, y cambios en vagina y clítoris. Puede inhibir la lactación. No debe administrarse por más de dos años ni en hembras que presenten su primer celo. Las hembras jóvenes son más propensas a desarrollar los efectos negativos que pudiera producir este fármaco.

Indicaciones y dosis

PERRAS: para la supresión del estro el tratamiento debe comenzar 30 días antes del proestro y las dosis dependen de talla y peso; por ejemplo:

0.5-11 kg de PV: 30 μg/día por vía oral.
12-22 kg de PV: 60 μg/día por vía oral.
23-45 kg de PV: 120 μg/día por vía oral.
>45 kg de PV: 180 μg/día por vía oral.

En el tratamiento de la seudociesis (falsa preñez) se utiliza el siguiente protocolo:

a) Administrar durante cinco días 10 veces la dosis utilizada para la supresión del estro.
b) Administrar 16 μg/kg/5 días por vía oral.
c) Administrar 10 μg/kg/10 días por vía oral.

Para el tratamiento de galactorrea grave se administran 8-18 μg/kg/5 días por vía oral.

GATAS: debido a su estrecho margen de seguridad no se recomienda administrarla en esta especie.

Decanoato de nandrolona

Esta sal sólo existe en presentación inyectable y físicamente es un polvo de color blanco cremoso. Tiene olor ligero o es inodoro. Es soluble en alcohol y aceites vegetales, e insoluble en agua. Es fotosensible. En la figura 48-3 se presenta su fórmula estructural.

Farmacodinámica

En esencia la farmacodinámica de esta sustancia es igual a la de otros anabólicos, aunque se menciona que es clínicamente superior. Estimula la eritropoyesis; aumenta el recuento de glóbulos rojos al estimular directamente los precursores de eritrocitos en la médula ósea y la producción de eritropoyetina en el riñón.

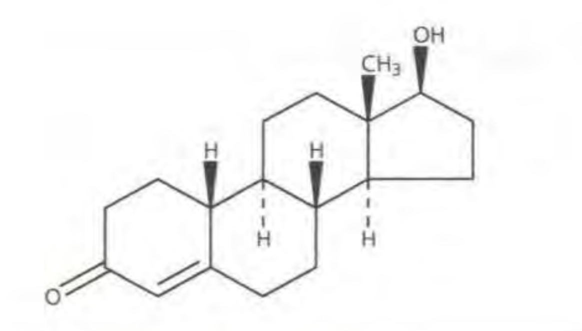


Fig. 48-3. Fórmula estructural de la nandrolona.

Indicaciones y dosis

PERROS: para el tratamiento de pacientes con insuficiencia renal:

a) 1-1.5 mg/kg una vez a la semana vía IM; pueden requerirse dos a tres meses para lograr el efecto deseado.
b) 5 mg/kg cada dos a tres semanas vía IM (máximo 200 mg/semana).

Para el tratamiento de anemias metabólicas y endocrinas la dosis es de 5 mg/kg una vez a la semana vía IM (máximo 200 mg).

Para el tratamiento de la anemia aplásica la dosis es de 1-3 mg/kg una vez a la semana por vía IM. Como estimulante del apetito se administran 5 mg/kg una vez a la semana por vía IM (máximo 200 mg/semana).

GATOS: para el tratamiento de la anemia felina o como estimulante de la médula ósea la dosis es de 10-20 mg por vía IM una vez a la semana.

Para el tratamiento de la anemia crónica secundaria a cardiomiopatías la dosis es de 50 mg por vía IM una vez a la semana.

Efectos adversos

Su administración se realiza bajo responsabilidad del médico y está contraindicada durante la gestación debido a la posible masculinización fetal. En perros y gatos produce retención de Na^+, Ca^{2+}, K^+, agua, cloruros y fosfatos, hepatotoxicosis, cambios de comportamiento y anormalidades reproductivas (oligospermia y supresión del estro).

Puede disminuir la concentración de glucosa sanguínea, lo que hará necesario administrar insulina.

Puede producir edema, suprimir los factores II, V, VII y X de la coagulación y afectar los resultados de pruebas de función hepática.

Interacciones

Los agentes anabólicos pueden potenciar el efecto de los anticoagulantes.

Antiandrógenos

Finasterida

Su nombre químico es (5α,17β)-N-(1,1-dimetiletil)-3-oxo-4-azaandrost-1-en-17-carboxamida; 17β-(N-ter-butil-carbamoil)-4-aza-5α-androst-1-en-3-ona (fig. 48-4). Es un polvo blanco cristalino, soluble en metanol, cloroformo, DMSO, etanol, *n*-propanol y ligeramente soluble en propilenglicol y polietilenglicol.

Farmacodinámica

La finasterida interfiere en la actividad de las hormonas andrógenas y en la influencia de éstas en la próstata. En perros, seres humanos y primates (las únicas especies que padecen de hipertrofia prostática) disminuye o detiene el crecimiento de la próstata. Esto llega a aliviar las molestias para orinar causados por la hipertrofia prostática y otras formas de prostatitis y síntomas de pelvis crónica por esta causa. Tal efecto se debe a inhibición de la 5α-reductasa e inhibición de la concentración de dihidrotestosterona en la próstata. No inhibe la concentración de testosterona como la clormadinona.

Farmacocinética

La finasterida se biotransforma casi por completo en perros, principalmente por hidroxilación de la cadena lateral terbutilo y luego se oxida a otros metabolitos que son excretados por vía biliofecal. La $T_{1/2}$ de la fase de eliminación es de 3.4 h y su depuración de 4.8 ml/min/kg, con Vd de 1.1 L/kg. Se absorbe de manera eficiente y rápida por vía oral, y alcanza valores máximos en 1-2 h. Su biodisponibilidad se calcula en >90 por ciento.

Fig. 48-4. Fórmula estructural de la finasterida.

Indicaciones y dosis

En perros se aconseja una dosis de 1 a 2 mg/kg, y los efectos pueden tardar dos a cuatro semanas en manifestarse, pero si el perro mejora, se le deberá tratar por periodos de tres a seis meses a criterio del médico.

Efectos adversos

En 5% de los casos en seres humanos disminuye el apetito sexual. En perros no hay datos pero se reduce el volumen eyaculado, aunque definitivamente la finasterida tiene menos efectos colaterales que los estrógenos aplicados al perro.

Acetato de clormadinona

Este fármaco es similar a la finasterida en acción, pero es un antiandrógeno selectivo que inhibe la concentración de testosterona y dihidrotestosterona en la próstata. Se encuentra aún en evaluación en perros. Se ha utilizado en dosis de 0.3 mg/kg e induce un mayor grado de apoptosis en las células prostáticas que la finasterida

Progestágenos

Los progestágenos son secretados por el cuerpo amarillo ovárico, la placenta, la corteza suprarrenal y los testículos en menor cantidad. Los más importantes son la progesterona y el pregnanediol. Los derivados sintéticos más utilizados son la 6α-metil-17α acetoxiprogesterona y el acetato de medroxiprogesterona.

Efectos en el organismo

Casi siempre la progesterona tiene efectos complementarios de los estrógenos. Por ejemplo, después de la fase proliferativa del ciclo estrual (estrogénica) sigue la fase secretora (progestágena). En valores adecuados, la progesterona suspende la secreción de FSH y LH hipofisarias. Al disminuir sus concentraciones, se liberan nuevamente para iniciar el ciclo estrual. La progesterona prepara al útero para la gestación al bloquear la capacidad contráctil del miometrio y la implantación. Además, aumenta la eficacia metabólica del individuo durante la preñez, fomenta el apetito y disminuye la actividad motriz, con la consecuente ganancia de peso. Otros de sus efectos influyen en el desarrollo del sistema

Fig. 48-5. Biotransformación de la progesterona.

lobuloalveolar de la glándula mamaria y en la retención de cierta cantidad de sodio en el organismo, lo que induce un aumento en la retención de agua. Uno de sus efectos más importantes es que retarda la ovulación, principalmente al inhibir la secreción de FSH y LH, lo que se ha utilizado para sincronizar estros.

Farmacocinética

La progesterona tiene una vida media curiosamente corta de 22 a 36 min; en el ser humano el valor es de tan sólo 5-10 min. Esto hace que sea inútil su administración oral en la mayoría de las especies. Su biotransformación se presenta en la figura 48-5.

Los derivados sintéticos de la progesterona tienen un poco de actividad, como se muestra en el cuadro 48-4. Casi sin excepción, los estrógenos se unen a las proteínas plasmáticas en un porcentaje alto (65 a 78%), principalmente a la albúmina. Parte de la progesterona se une a la transcortina (proteína transportadora de corticosteroides), y los estrógenos, a una globulina específica de los esteroides sexuales. Los esteroides libres se oxidan en el sistema microsómico hepático y se conjugan después, sobre todo con ácido glucurónico. Los esteroides naturales o los sintéticos se excretan principalmente por vía renal, aunque se pueden encontrar trazas en heces y leche.

Cuadro 48-4. Relación de actividad oral de algunos derivados sintéticos de progesterona

Fármaco	Actividad oral relativa
Progesterona	0
17β-Hidroxiprogesterona, caproato	2-10
Medroxiprogesterona, acetato	12-25
Etisterona	1
Noretindrona	5-10
Dimetisterona	12

Altrenogest

Es un agente progestacional sintético cuyo nombre químico es 17α-alil-17b-hidroxiestra-4,9,11-trien-3-uno (fig. 48-6). Se le conoce también como alil-trembolona.

Farmacodinámica

Tiene un efecto inhibitorio dependiente de la dosis en la secreción de gonadotropinas hipofisarias y cierto efecto estrogénico, anabólico y androgénico.

Indicaciones y dosis

Yeguas: es de uso común para suprimir el estro en yeguas.

Para sincronización del estro existen varios esquemas de dosificación:

a) Administrar 0.044 mg/kg/día/15 días por vía oral.
b) Administrar 0.044 mg/kg/8-12 días por vía oral.

Fig. 48-6. Fórmula estructural del altrenogest.

En ambos casos el celo se presenta en los dos a cinco días posteriores al fin del tratamiento y la ovulación ocurre casi siempre ocho a 15 días después de terminado el tratamiento.

Para el mantenimiento de la gestación en yeguas con valores deficientes de progesterona la dosis es de 22-44 mg/día VO (según el criterio médico).

Para supresión del estro en yeguas con folículos de 20 mm o más, la dosis es de 44 µg/kg/día VO. Se le usa también para mitigar el comportamiento sexualmente agresivo de garañones en hipódromos y eventos de exhibición, aunque esto disminuye notablemente la espermatogénesis y el tamaño testicular. La dosis es de 0.044-0.088 mg/kg/día por VO y se debe suspender lo más pronto posible.

Efectos adversos

No debe usarse en animales destinados al consumo humano. Ocasionalmente se observan cambios hematológicos mínimos o casi imperceptibles.

No debe usarse en yeguas con infecciones uterinas, debido a que puede potenciar el proceso infeccioso. En ratas, el uso de altrenogest se ha asociado con teratogénesis, pero esto no se ha visto en otras especies.

La absorción cutánea del altrenogest puede potenciarse si se cubre el área de aplicación; si entra en contacto con los ojos deben lavarse con abundante agua y en caso de ingestión no debe inducirse el vómito. La DL_{50} en ratas es de 175-177 mg/kilogramo.

Interacciones

La rifampicina puede disminuir su actividad progestágena si se administran juntos, probablemente debido a la inducción del sistema microsómico enzimático, que aumenta el metabolismo del altrenogest.

Acetato de medroxiprogesterona (MPA)

Es un progestágeno sintético que se encuentra en forma de polvo, es de color blanco cristalino y no tiene olor. En insoluble en agua y soluble en alcohol. Se le conoce también como MPA, acetoximetilprogesterona o metilacetoxiprogesterona. En la figura 48-7 se presenta su fórmula estructural.

Farmacodinámica

Los progestágenos se producen principalmente en el cuerpo amarillo, pero en bovinos, ovinos y yeguas, la placenta sustituye en importancia al cuerpo amarillo para la producción de progestágenos durante 2/3 de la gestación. Estas hormonas transforman el endometrio proliferativo en secretorio, favorecen la hipertrofia del miometrio e inhiben la contracción uterina espontánea. Tienen un efecto inhibitorio dependiente de la dosis en la secreción de gonadotropinas y pueden tener un efecto antiinsulina. La medroxiprogesterona tiene un efecto adrenocorticoide pronunciado y puede llegar a suprimir la liberación de cortisol y ACTH. Su principal efecto es antiestrogénico y puede disminuir la concentración plasmática de testosterona en perros. Se menciona que tiene actividad antineoplásica en casos de carcinoma endometrial, carcinoma prostático y carcinoma renal; se desconoce el mecanismo de acción.

Fig. 48-7. Fórmula estructural del acetato de medroxiprogesterona.

Farmacocinética

Una vez inyectado su efecto puede durar hasta 30 días en gatas, dado que su vehículo es oleoso.

Indicaciones y dosis

Perros: para el tratamiento de dermatitis la dosis es de 20 mg/kg vía IM; puede repetirse en tres a seis meses si es necesario, aunque esto puede inducir trastornos uterinos por hiperplasia endometrial, piometra o ambas. El MPA se ha usado junto con quimioterapia, pues aumentan la inducción de apoptosis en ciertos tipos de cáncer como linfomas. Se ha detectado que la administración de MPA a perras lactantes aumenta en grado notable la producción de hormonas del crecimiento, induciendo incluso acromegalia. Aunque no es aconsejable por la inducción de quistes endometriales, se ha usado MPA para suprimir el estro en perras. Se aplican cinco a ocho tratamientos de 10 mg/kg por vía SC a intervalos de tres semanas. En machos, dosis de 20 mg/kg/día de MPA por más de una semana reducen el recuento espermático. Para un efecto más marcado de infertilidad se agrega a lo anterior 5 mg/kg de ésteres de testosterona. El tratamiento no debe prolongarse, pues se puede inducir intolerancia a la glucosa o diabetes además de pequeños tumores mamarios.

Gatos: para el tratamiento de trastornos del comportamiento en gatos machos se administran inicialmente

100 mg vía IM y luego se reduce la dosis a 1/3-1/2 cada 30 días; en hembras la dosis es de 50 mg por vía intramuscular.

Para el tratamiento de alopecia psicógena y dermatitis la dosis es de 75-150 mg por la vía IM o subcutánea.

En casos de abortos recurrentes debidos a deficiencias de progestágenos la dosis es de 1-2 mg/kg una vez a la semana por vía IM; se interrumpe el tratamiento 7-10 días antes del parto.

Para "aliviar" los signos del estro la dosis es de 5 mg/día/5 días por vía oral.

Al administrarla por vía parenteral en dosis de 25-100 mg puede inhibir el estro por dos a cuatro meses. Es posible que induzca tumores mamarios e incluso diabetes.

Aves: como antiprurítico y como supresor de la ovulación la dosis es de 0.025-1 ml una vez cada cuatro a seis semanas, equivalentes a 3 mg/100 g de peso.

Ovinos: para sincronización del estro se usan esponjas vaginales de 60-80 mg/14 días, seguidas de prostaglandina $F_{2\alpha}$. En ovejas en anestro se puede inducir la ovulación con GnRH (250 mg cada 2 h/24 h) seguida de una inyección de 125 μg de esta misma pero por vía IV. Este último procedimiento es eficaz pero sólo de índole experimental, por el costo y el manejo. En ovejas en anestro el tratamiento con medroxiprogesterona en esponja (80-100 mg por 14 días) da por resultado una tasa de celo de ~80 por ciento.

Bovinos: es útil para la sincronización del estro con esponja de 250 mg de acetato de medroxiprogesterona, que se deja por siete días y tras lo cual se aplica $PGF_{2\alpha}$ o análogos. En vacas con estrés calórico o nutricional se aplican 500 UI de gonadotropina coriónica equina (PMSG) el día seis para estimular la formación de folículos ováricos. Algunos autores recomiendan además la administración de estrógenos (1-2 mg de benzoato de estradiol) un día antes de retirar las esponjas.

Caprinos: se le ha usado en esponjas vaginales para sincronización de celo, seguido de la aplicación de $PGF_{2\alpha}$ o análogos. Para tal fin se usan dosis de 60-80 mg, que perduran por 13-15 días.

Efectos adversos

Si se administra por vía SC es probable que se produzca alopecia local, atrofia y despigmentación, por lo que se recomienda aplicarla en el área inguinal para que no sean tan evidentes estas lesiones. En perros y gatos ocasionalmente aumenta el apetito, además de que puede provocar depresión, cambios de comportamiento, depresión adrenocortical, cambios en la glándula mamaria (de producción láctea y neoplasias productoras de hormona del crecimiento), diabetes, piómetra e inhibición temporal de la espermatogénesis. En aves puede producir obesidad, hígado graso, polidipsia/poliuria y letargo.

Interacciones

La rifampicina puede disminuir su actividad progestágena si se administran juntos, probablemente debido a la inducción del sistema microsómico enzimático, que aumenta su metabolismo.

Acetato de megestrol

El acetato de megestrol o MGA es un progestágeno sintético que se encuentra físicamente en forma de polvo de color blanco cremoso, sin olor ni sabor; es insoluble en agua y su solubilidad es variable en alcohol y aceites. Su fórmula estructural es relativamente similar a la propia de la progesterona. Pueden notarse diferencias biológicas cuando estos fármacos se administran oralmente a los rumiantes. Estas diferencias serán que la progesterona es esencialmente inactiva y el MGA, además de ser muy activo, es sumamente eficaz en la supresión del estro en vacas y vaquillas. La formula del MGA es 17-acetoxi-6-metil-16-metilenpregna-4,6-dieno-3,20-diona (fig. 48-8) y su peso molecular es de 396 Da. Su potencia por vía oral es varios cientos de veces mayor que la del acetato de medroxiprogesterona. El acetato de megestrol se formula como premezcla para incorporar al alimento del ganado joven a fin de mejorar la eficiencia alimenticia, incrementar la ganancia de peso y lograr la supresión de estro.

Farmacodinámica

Tiene un importante efecto antiestrogénico y glucocorticoide que puede provocar supresión adrenal. No produce efectos anabólicos ni masculinización fetal.

Farmacocinética

El MGA se absorbe bien del tubo gastrointestinal y se encuentra en la circulación unido a proteínas plasmá-

Fig. 48-8. Fórmula estructural del acetato de megestrol.

ticas y a transcortina. En la dosis aprobada, el MGA se acumula en la grasa corporal y varios órganos y dura dos días en depurarse casi por completo. Se absorbe bien en el tubo GI y al parecer se metaboliza completamente en el hígado convirtiéndose en conjugados y esteroides libres. En el perro tiene vida media de ocho días. Aproximadamente 86% se elimina en las heces, y las concentraciones de residuos son más altas en el hígado, seguido de grasa, riñón y músculo. En tan sólo 12 h, 83% del ganado examinado reduce una dosis habitual de MGA en grasa a concentraciones inferiores a 10 ng/gramo.

Indicaciones y dosis

Perras: para interrumpir el ciclo estrual en proestro la dosis es de 2.2 mg/kg/día/8 días comenzando en los primeros tres días del proestro. El inicio del próximo ciclo es variable, y puede prolongarse con 2.2 mg/kg/día/4 días y posteriormente 0.55 mg/kg/día/16-20 días.

Existe una probabilidad alta de que se desarrolle piometra si se usan juntos progestágenos y estrógenos.

Para el tratamiento de la seudopreñez la dosis es de 0.5 mg/kg/día/8 días VO. Para evitar la hiperplasia vaginal la dosis es de 2.2 mg/kg/7 días VO administrándola durante el proestro.

Es útil en el tratamiento de galactorrea grave en dosis de 0.55 mg/kg/día/7 días VO. En el caso de rechazo al macho pueden administrarse 1.1-2.2 mg/kg/día/2 semanas VO y después 0.5-1.1 mg/kg/día/2 semanas.

Gatas: se utiliza para supresión del estro en dosis de 5 mg/día/3 días VO en cuanto aparecen los signos de estro; el próximo ciclo puede presentarse en unas cuatro semanas.

Para el tratamiento de dermatitis idiopática felina la dosis es de 2.5-5 mg/día cada tercer día, y sólo debe administrarse en casos graves. En el tratamiento de enfermedades cutáneas inmunomediadas la dosis es de 2.5-5.0 mg/día/10 días VO y posteriormente cada tercer día. En el tratamiento adjunto de granulomas eosinofílicos la dosis es de 0.5 mg/kg/día/2 semanas por vía oral.

En casos de úlceras eosinofílicas la dosis es de 5-10 mg cada tercer día/10-14 días, sola o en combinación con acetato de metilprednisolona.

Para el tratamiento de queratitis eosinofílica (proliferativa) la dosis es de 0.5 mg/kg/día VO hasta que sea evidente una mejora, y luego 2.5 mg una o dos veces al día por vía oral.

Vacas y toros: se le indica como promotor del crecimiento en dosis de 0.1 mg/vaca o torete/día. Las ganancias de peso y otras variables productivas pueden mejorar, aunque el resultado ha sido variable.

Para sincronización de celos en dosis de 0.5 mg/bovino por día por siete a 14 días.

Se han usado dosis elevadas de MGA (4.0 mg/vaca/día/7 días) para inducir la ovulación y eliminar los ciclos estruales cortos en un hato.

Yeguas: se ha usado la misma dosis en equinos (0.5 mg/yegua) durante el anestro por 20 días para inducir al retiro de la suplementación con MGA un estro más temprano en el año en yeguas pura sangre.

Ovejas: en ovejas la dosis es de 0.25 mg/oveja/día por ocho días y un máximo de 14 días, seguidos de estradiol para inducir celos fértiles. Al parecer, a los ocho días se tienen mejores efectos y tasa de fertilidad.

Efectos adversos

Está contraindicado en hembras gestantes o con enfermedades uterinas, diabetes mellitus o neoplasias mamarias. Se recomienda no utilizarlo en hembras que vayan a presentar su primer estro. No deben administrarse dos tratamientos consecutivos. En algunos gatos produce supresión adrenocortical, atrofia adrenal y síndrome de Addison yatrógeno aun en dosis estándares de 2.5-5 mg cada tercer día; debe tenerse en cuenta que una vez terminada la terapia, los niveles de cortisol deben regresar a la normalidad. Los gatos pueden presentar cambios de comportamiento, polidipsia, poliuria, aumento de peso, endometritis, hiperplasia endometrial, hipertrofia mamaria y neoplasias. En perros puede producir aumento del apetito, ganancia de peso, letargo, cambio de comportamiento y del color del pelo, endometritis, cistitis, hiperplasia endometrial, neoplasias y supresión adrenocortical o de la lactación.

Interacciones

La rifampicina disminuye la actividad de los progestágenos, probablemente debido a aumento en la actividad del sistema microsómico enzimático. Su administración junto con corticosteroides exacerba la supresión adrenocortical y la diabetes mellitus.

Tiempo de retiro

En bovinos el tiempo de retiro es de dos a tres días.

Esteroides anabólicos

Es importante señalar que en el mercado existen esteroides anabólicos para bovinos productores de carne que aumentan su rendimiento en canal, y también se llegaron a usar en especies como los equinos para aumentar su fuerza muscular. En el capítulo de promotores del crecimiento se explican sus efectos. Los productores de estos fármacos indican que se debe suspender la medicación 60 días antes del sacrificio para evitar que los residuos lle-

guen al organismo del ser humano, y se debe desechar el sitio de implantación, normalmente una oreja. Aunque los esteroides pueden resistir la cocción, se estima que la fracción que pudiera llegarse a ingerir en residuos cárnicos es muchas veces inferior (2 000 o más) a los niveles hormonales que pudiera tener una vaca en celo. Por lo tanto es cuestionable su peligrosidad con el periodo de retiro estipulado, si bien no se han hecho suficientes estudios en cuanto a su permanencia en los tejidos animales, por lo cual su uso ha sido restringido en algunos países, por lo menos hasta que exista un conocimiento más amplio de su farmacocinética. Algunos ejemplos de medicamentos anabólicos son *propionato de testosterona, benzoato de estradiol* y *progesterona*.

Métodos de sincronización del ciclo estrual en la vaca

No es raro que las vacas tiendan a un patrón estacional en sus hábitos reproductivos, aunque esto sucede más cuando los animales se encuentran en pastoreo que cuando se les estabula. De cualquier manera, el ideal en la reproducción es disminuir lo más posible el número de días abiertos (de parto a concepción). Normalmente se les insemina al primer celo posterior al parto, y los animales que no hayan entrado en celo se asignan a un programa de tratamiento farmacológico para lograrlo. En hatos con manejo intensivo se programan los celos e inseminaciones mediante manipulación hormonal para lograr fertilidad al primer servicio y, en el caso de vacas en anestro, provocarles la inducción del celo fértil de manera sincronizada. Una primera inseminación se refiere al primer intento de inseminar artificialmente (IA) durante el estro a vacas sincronizadas. Una segunda IA se refiere a vacas que no gestaron en el primer intento y que se resincronizan y se vuelven a inseminar artificialmente.

Principios de sincronización de estros

Las hormonas que se usan para sincronizar el estro son idénticas a las hormonas reproductivas encontradas en hipotálamo (GnRH), ovario (estradiol y progesterona), y útero ($PGF_{2\alpha}$) de los bovinos o análogos de ellas. El primer método de sincronización se desarrolló en el decenio de 1960 utilizando progestágenos para bloquear la ovulación. Se logró sincronía pero baja tasa de concepción. En el decenio de 1970 se inició el uso de $PGF_{2\alpha}$ para lograr una sincronización más eficiente; más tarde se combinaron ambos métodos para lograr un mayor porcentaje de animales en sincronía y mejor tasa de concepción. Sin embargo, un periodo muy prolongado de acción progestágena deprime la tasa de concepción. Posteriormente se encontró, al estudiar la dinámica folicular, que el denominado folículo dominante (FD) persistente era la causa de esta baja fertilidad. Entonces se desarrollaron programas de control folicular, a fin de controlar la fase de cuerpo amarillo ("fase lútea") y el tiempo de ovulación. Este desarrollo histórico dio lugar a la sincronización moderna de los celos en vacas, y en la actualidad la mayoría de los métodos de sincronización utilizan: 1) control de los crecimientos foliculares (*follicular wave*); 2) prevención de la ovulación prematura en vacas que ya ovulan y promoción de la ovulación de vacas en anestro (lo que se logra mediante la suplementación de progestágenos); 3) inducción de la involución del cuerpo amarillo (CA) en vacas que se encuentran en el ciclo, y 4) sincronización del celo *per se*, la ovulación al final del tratamiento o ambos.

Control de los crecimientos foliculares (*follicular wave*)

El crecimiento folicular en vacas ocurre en oleadas y se pueden dividir en las fases de reclutamiento, selección, dominancia y atresia. El reclutamiento folicular ocurre cada 8-10 días, y de los folículos reclutados sólo uno es seleccionado para convertirse en el folículo dominante (FD), más grande. El FD crece hasta 14-20 mm de diámetro y mantiene su tamaño por un periodo de cinco a siete días. La atresia del FD permite un incremento en la FSH sanguínea por la pérdida de la retroalimentación negativa. Esto genera una nueva "ola" de folículos en una segunda fase de reclutamiento. Las vacas tienen de dos a tres "olas" o ciclos de éstas por cada ciclo estrual. La involución del cuerpo amarillo es seguida por una rápida maduración folicular y la síntesis de estradiol por el FD. Esto genera la liberación de LH que a su vez provoca la dehiscencia o rotura del folículo dominante.

Se sabe que si se manipulan las "oleadas" foliculares se mejora la fertilidad, ya que se hacen más uniformes el tamaño y la madurez de los FD de un hato. Para ello se usan dos métodos básicos. Uno de ellos consiste en inyectar una dosis ovulatoria de GnRH que induce la liberación de LH, que a su vez provoca ovulación y luteinización de los FD. La desventaja de este método es que debe haber FD maduros, pues los folículos en fase de reclutamiento no responden a la GnRH por falta de receptores de LH en dichos folículos. Además, la dosis de GnRH debe ser precisa para lograr una respuesta uniforme; se sugiere de 50 a 100 μg por vaca.

Para sincronizar las ondas foliculares también se han usado benzoato o cipionato de estradiol. Si hay dominancia progestacional (ya sea con progestágenos endógenos o exógenos), el estradiol reduce la secreción de LH e induce atresia del FD y una nueva oleada folicular. Si por el contrario hay pocos progestágenos, el estradiol induce la liberación de GnRH, que a su vez causará la síntesis de LH, de lo que resultan ovulación y luteiniza-

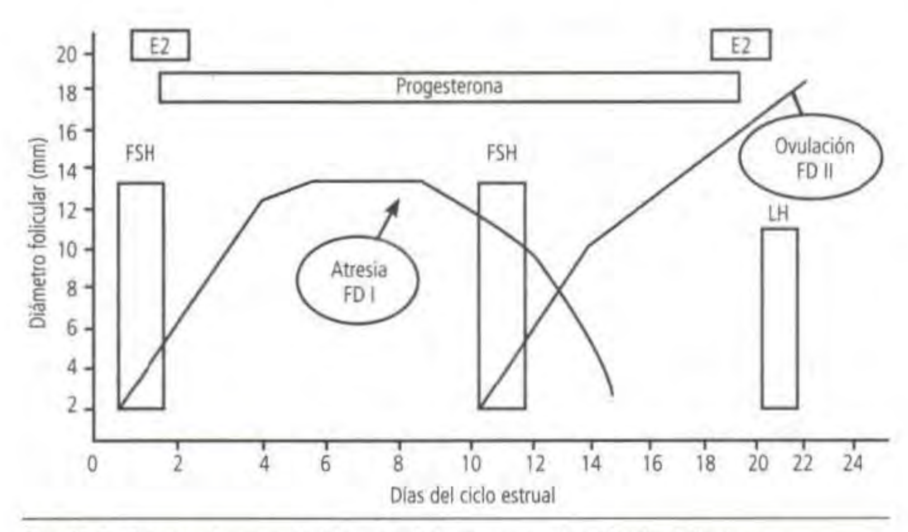


Fig. 48-9. Sucesos durante el ciclo estrual de vacas con dos oleadas foliculares.

ción del FD. De esta manera, el estradiol trabajaría como la GnRH, aunque con menos eficacia para sincronizar la oleada de crecimiento folicular. No obstante, es mucho menos costoso que la GnRH y el resultado brinda una mejor relación costo:beneficio. Además, el estradiol actúa directamente sobre el FD para inducir atresia y al mismo tiempo inhibir la síntesis y liberación de FSH. También induce la regresión del cuerpo amarillo si se le aplica al inicio del ciclo estrual. En las figuras 48-9 y 48-10 se presentan los perfiles hormonales y sucesos reproductivos en vacas con dos y tres desarrollos foliculares, respectivamente.

Involución del cuerpo amarillo (CA) en vacas

Se sabe que la inyección de una dosis de $PGF_{2\alpha}$ es suficientemente eficaz para inducir la involución del CA a partir del día 5 a 7 del ciclo. Sin embargo, la presentación del celo varía con el momento en que se inyecta la prostaglandina o análogo. Por lo general el intervalo entre inyección y celo es corto si se inyecta $PGF_{2\alpha}$ al inicio del ciclo (días 7–9) o en etapa tardía (días 14-16), que corresponde al tiempo en que se presenta la primera o segunda oleada de crecimiento folicular. Si se aplica la $PGF_{2\alpha}$ entre los días 10 y 12, la presentación del celo se reparte entre los tres y los 10 días posteriores debido a que la primera oleada folicular se encuentra en proceso de atresia y aún está muy inmadura la segunda, y aún no se llega a un estado preovulatorio. Se logra una sincronía de celos muy eficiente si se administran dos dosis de $PGF_{2\alpha}$ con 11-14 días de diferencia o si se establece una sincronía folicular siete días antes de la inyección de $PGF_{2\alpha}$. En estos casos la mayoría de los celos ocurren en las primeras 72-96 horas.

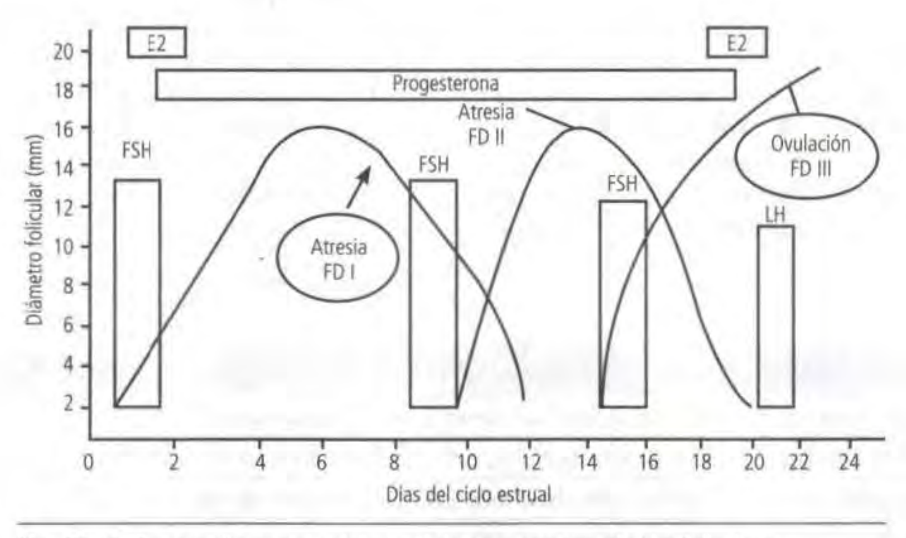


Fig. 48-10. Sucesos durante el ciclo estrual de vacas con tres oleadas foliculares.

Manifestación patente del celo y la ovulación

Se reconoce que a más estrógenos (exógenos o endógenos), más evidente será el celo en las vacas. Puede haber manifestación de celo sin ovulación, y una vaca con ovulación puede tener una fase lútea corta si se le aplicaron estrógenos únicamente. Si se combina la aplicación de éstos con una sincronización folicular a base de progesterona se mejora la tasa de concepción. Por ello, en muchos hatos es recomendable añadir estrógenos al programa de sincronización, particularmente en vacas en anestro o anovulatorias al inicio del procedimiento. La inseminación artificial (IA) a tiempos fijos (p. ej., 48 y 72 h después de la segunda inyección de prostaglandina) a menudo genera tasas de concepción aceptables, pues muchas vacas ovulan sin manifestar celo. Pero se pueden mejorar los índices de fertilidad aplicando una dosis ovulatoria de GnRH 48 h después de la segunda dosis de $PGF_{2\alpha}$ e inseminando en dos ocasiones en tiempos fijos.

Sincronización de celos y primera inseminación

Hay muchos programas para la sincronización de celos, si bien en una proporción similar de hatos se prefiere una baja intervención hormonal y sólo se insemina al detectar un celo. Aquí se tratará únicamente el primer caso dada la naturaleza de este texto, aunque quizá en la mayoría de las explotaciones sólo se traten a los animales en anestro o las llamadas vacas repetidoras (que presentan celo, quizá ovulación y que no conciben).

El lector debe tener presente que aquí se abordan exclusivamente manipulaciones hormonales, pero es claro que muchos otros factores inciden en la fertilidad, como nutrición, genética, manejo, etc. Por ejemplo, las vacas cebuínas lactantes reaccionan menos a los tratamientos hormonales para sincronizar e inseminar que las vacas Holstein. La condición corporal y la tasa de celos que naturalmente se presenta en un hato son expresiones de la salud reproductivo de ese hato. Las vacas obesas pueden distribuir (secuestrar) el progestágeno en el tejido adiposo y reducir la eficacia de un sistema de sincronización de celos. La ingestión de mucha materia seca en la dieta se vincula con un metabolismo esteroideo más acentuado y esto puede dar lugar a variaciones en la respuesta pulsátil de LH en vacas tratadas con progesterona. Así, el veterinario debe considerar una gran cantidad de factores antes de calificar un método de sincronización en un hato determinado. En el cuadro 48-5 se presentan algunos métodos para sincronizar el ciclo estrual mediante progesterona y estrógenos.

Métodos sin prostaglandina

El primer y más antiguo método de sincronización consiste en suprimir la actividad ovárica utilizando progesterona, dado que ésta inhibe la secreción de hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) y por ende de las hormonas foliculostimulante (FSH) y luteinizante (LH). Al suspender la administración de progesterona (P_4), se reanuda el ciclo y el animal entra en estro en un tiempo que va de tres a siete días. Se ha utilizado la inyección de dosis bajas de estrógenos al final de la administración de progesterona para activar el eje hipotálamo-hipofisario y reducir el tiempo en que se presenta el estrés después de la terapéutica. En el cuadro 48-6 se muestran algunos métodos de sincronización con progesterona y estrógenos.

Progestágenos. La sincronización utilizando progestágenos tiene tres ventajas destacables con respecto a no utilizarlos.

1. Se suprime el pico de LH si se logra tener una concentración plasmática de 1 ng/ml de progesterona. Por lo tanto, si los animales ya han tenido una involución del CA, la regresión resulta muy eficiente. Si se mantiene la suplementación por 14 o 21 días, se tendrá un alto nivel de respuesta en celos dentro de los siguientes tres días, aunque la tasa de concepción es 10-15% inferior a la de una sincronización con siete días de progestágenos, caso en el cual la tasa de animales sincronizados se reduce. Los dispositivos intravaginales comerciales de 14-21 días logran concentraciones plasmáticas de progesterona inferiores a las normales observadas en una fase lútea, y elevan los pulsos de LH y la concentración periférica de estradiol. El FD sigue recibiendo estímulo gonadotrópico más allá de su momento de ovulación natural, y se cree que el óvulo resultante es menos apto para concepción e implantación.

Cuadro 48-5. Algunos métodos para sincronizar el ciclo estrual mediante progesterona y estrógenos
Cipionato de estradiol: 2 mg/animal al final del tratamiento con progesterona
Progesterona: 25 mg/animal/día durante seis días, o bien 3 mg/animal en un implante durante cinco días
Tiempo de presentación de calor después de la inyección del estradiol: de tres a cinco días
Porcentaje de concepción al primer servicio: 44.4% o menos

Cuadro 48-6. Productos y dosis para sincronización del estro en vacas

Producto	Vía de administración	Dosis
CIDR-B (progesterona)	Intravaginal	1.90 g
PRID (progesterona)	Intravaginal	1.55
Crestar inyectable (norgestomet + estradiol)	SC o IM	3 + 5 mg
Crestar inyectable (norgestomet)	SC auricular	3 mg
Syncromate (norgestomet)	SC auricular	6 mg
Synovex (progesterona + estradiol)	SC auricular	100 + 10 mg
Esponjas de poliuretano (acetato de flugestona)	Intravaginales	200 mg
Esponjas de poliuretano (acetato de medroxiprogesterona)	Intravaginales	65 mg
Tiaprost (prostaglandina $F_{2\alpha}$)	IM	25 mg
Cloprostenol (prostaglandina $F_{2\alpha}$)	IM	
Fenprostaleno (prostaglandina $F_{2\alpha}$)	SC	1 mg
Cipionato de estradiol	IM	1-4 mg
GnRH (factor liberador de gonadotropinas)	IM o IV	50-100 μg
HCG (gonadotropina coriónica humana)	IM o IV lenta	3 000-5 000 UI
PMSG (gonadotropina de suero de yegua preñada)	IM o SC	500-1 000 UI para anestro y sincronización 1 500-3 000 UI para superovulación

2. En los protocolos de tratamiento con progesterona de siete a nueve días, se recomienda que se coloquen las esponjas vaginales luego de una palpación y se elijan vacas durante el inicio de una nueva oleada folicular con un FD presente.
3. Un buen tratamiento para las vacas en anestro (vacas que después de 45-60 días no han ovulado y que representan entre 10 y 30% del hato) es la suplementación de progesterona, de tal suerte que una ventaja adicional durante la sincronización es el tratamiento conjunto de vacas en anestro. En estos animales disminuye inicialmente la LH pero luego aumenta su secreción pulsátil, lo que genera un desarrollo de FD. Los progestágenos predisponen a la presentación de un celo aparente y un máximo en la secreción de LH. Posteriormente se presenta la ovulación y una fase lútea normal en la mayoría de los animales.
4. Cuando existen ovarios quísticos ocurre una secreción pulsátil anormalmente alta de LH y ausencia de un máximo secretor de LH. La suplementación con progesterona disminuye esta secreción pulsátil y promueve el desarrollo de un nuevo FD, con lo que involucionan los folículos quísticos. El animal tiende a regresar a las oleadas foliculares normales y se presenta la ovulación al concluir el tratamiento.

Progesterona. La P_4 se utiliza en dispositivos vaginales impregnados con 3 g de esta misma o 0.150 g de SC-9880 (cronolona). Dependiendo de la duración del tratamiento (10 o 20 días) se procede de distinto modo.

Cuadro 48-7. Métodos de sincronización del estro con prostaglandina

Métodos I y II: se utilizan dos inyecciones IM de $PGF_{2\alpha}$ con ocho y 12 días de intervalo, respectivamente, y se realiza la inseminación artificial (IA) al estro, en tiempo predeterminado después de la segunda aplicación.
Métodos III y IV: se incorpora el uso de detección de calor e IA durante los primeros cinco días de la temporada de cruzamiento. Las vacas abiertas restantes reciben una inyección de $PGF_{2\alpha}$ por la mañana del sexto día; las vacas son inseminadas artificialmente al estro detectado o a tiempo determinado.
Método V: se combina el uso de un implante de progesterona en la oreja durante siete días y una inyección de $PGF_{2\alpha}$ administrada inmediatamente después de quitar el implante. Los animales son inseminados una vez detectado el estro o a un tiempo predeterminado después del tratamiento con progesterona.

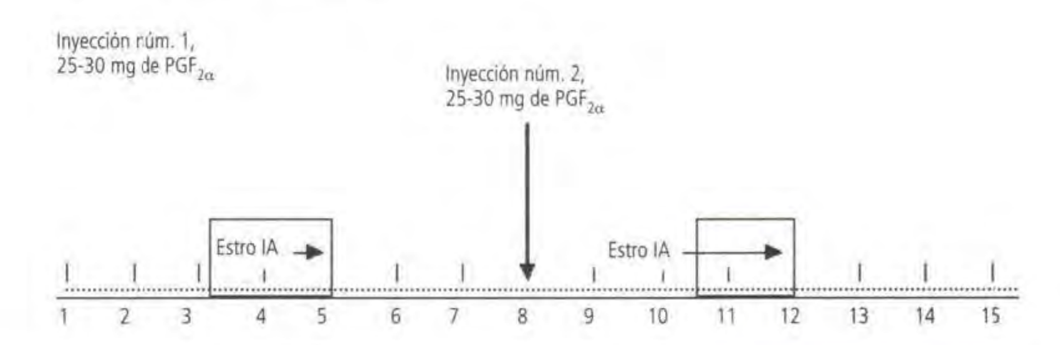
- En la terapéutica de 10 días, se administran 5 mg/animal de *estradiol* al final del tratamiento. La sincronización es menos eficaz del segundo al quinto días, y menos de 80% de los animales se sincronizan. La concepción al primer servicio es de 40% y al segundo de 88% (250 mg de P_4 pueden resultar más eficaces).
- En el tratamiento de 20 días, hay buena sincronización en más de 85% de las vacas y el estro se presenta en el segundo al cuarto días después de terminada la terapéutica. La concepción al primer servicio es de 51.4%, y al segundo servicio, de 82.9% (se expulsaron los dispositivos en 30% de los casos).

Existen otros métodos de sincronización con P_4, pero son pocos prácticos, y han caído en desuso a partir de la introducción de las prostaglandinas.

En el cuadro 48-7 se resumen los principales métodos de sincronización del estro con prostaglandina, y se ilustran en la figura 48-11 *A-E.*

Métodos con prostaglandina

Prostaglandina ($PGF_{2\alpha}$). El segundo método para sincronizar el estro se basa en inducir la regresión prematura del cuerpo amarillo con la consecuente presen-



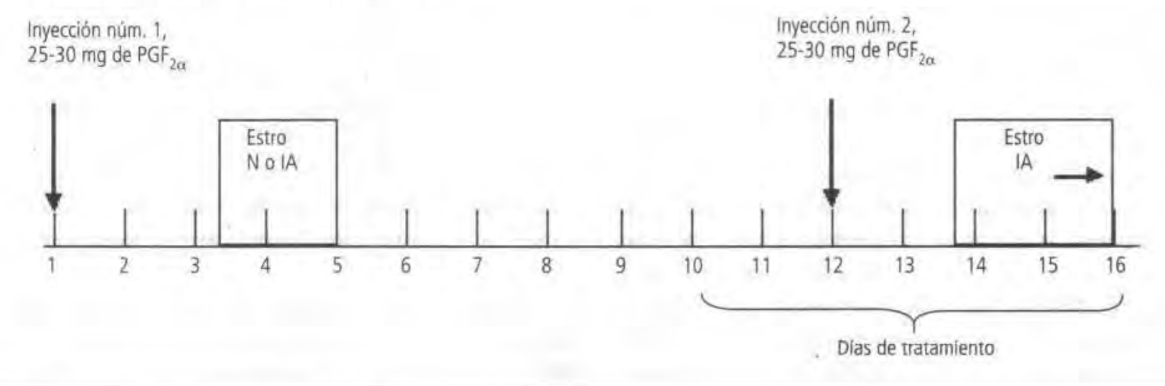


Fig. 48-11. *Véase leyenda en la página siguiente.*

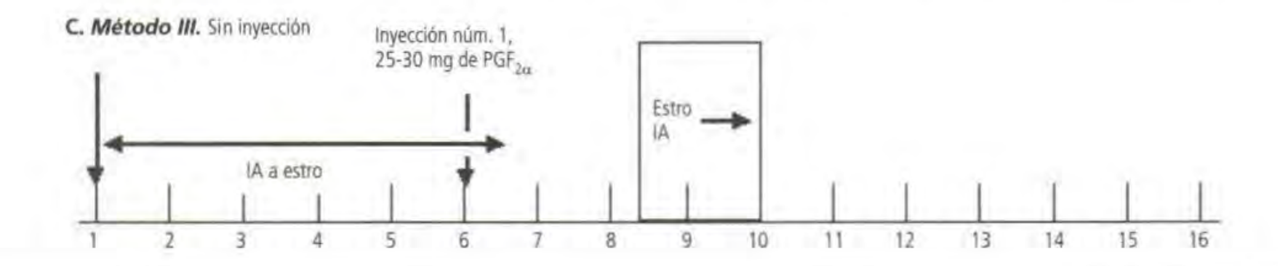
tación temprana del estro. Esta inducción se logra en la actualidad administrando análogos de la $PGF_{2\alpha}$. En virtud de que 95% de esta prostaglandina se oxida casi de inmediato en los pulmones, y debido a que posee efectos broncoconstrictores muy intensos, surgió la necesidad de buscar análogos de esta prostaglandina natural. La ardua investigación desarrollada con ese fin en el decenio de 1970 logró la síntesis de análogos de $PGF_{2\alpha}$, con los que se incrementa el poder luteolítico y disminuyen los efectos colaterales.

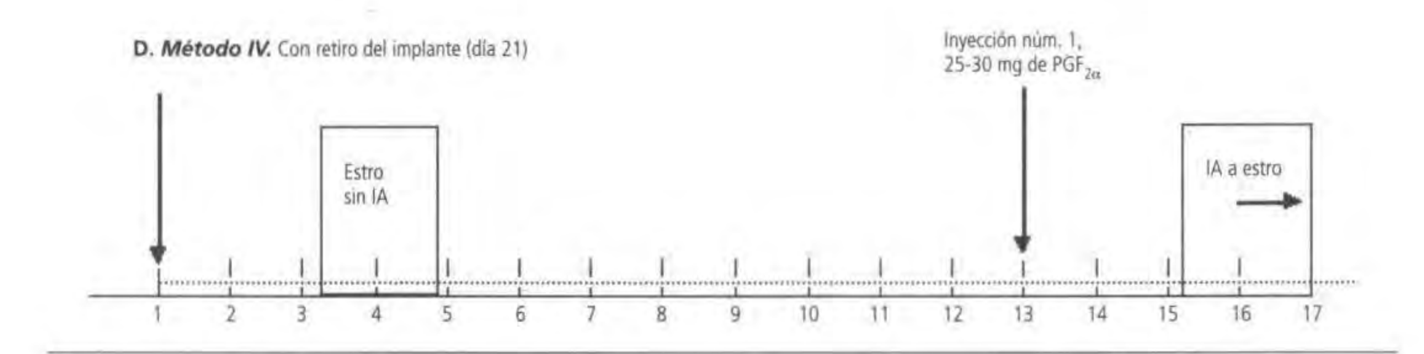
De esos análogos, los que se encuentran actualmente en el mercado mexicano son cloprostenol, dinoprost, tiaprost, prostianol y fenprostaleno.

Indicaciones y dosis. Este esquema de sincronización combina el uso de un implante de progestágeno en la oreja durante siete días y una inyección de $PGF_{2\alpha}$ administrada inmediatamente después de quitar el implante. Los animales son inseminados una vez detectado el estro o en un tiempo predeterminado después del tratamiento con progesterona.

Es claro que para que la sincronización con $PGF_{2\alpha}$ funcione, debe existir tejido lúteo funcional. En el cuadro 48-8 se resume la sincronización del estro en vacas.

Como se mencionó, la inyección de dos dosis de $PGF_{2\alpha}$ con 11-14 días de separación puede sincronizar 80% o más de un hato. Sin embargo, la presentación de celo y ovulación después de la segunda inyección de $PGF_{2\alpha}$ puede ser muy variable para sustentar un programa de IA a tiempos predeterminados. Así que se reco-





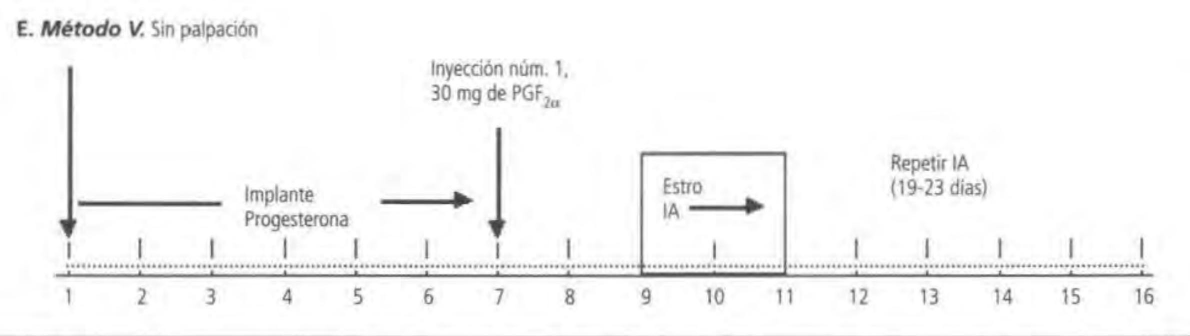


Fig. 48-11. A. Método I de sincronización del estro con prostaglandina. Se emplean dos inyecciones de prostaglandina y palpación de cuerpo amarillo. **B.** Método II de sincronización del estro con prostaglandina. Se emplean dos inyecciones de prostaglandina pero no palpación de cuerpo amarillo. **C.** Método III de sincronización del estro con prostaglandina. Se emplea detección de calor e IA pero no inyección. **D.** Método IV de sincronización del estro con prostaglandina. Se emplea detección de calor, IA y retiro del implante (día 21). **E.** Método V de sincronización del estro con prostaglandina. Se emplea implante pero no palpación de cuerpo amarillo. Véanse los detalles en el cuadro 48-11.

Cuadro 48-8. Sincronización del estro en vacas

Tipo y número de animales	Tratamientos	Estro (E) Ovulación (O)	Preñez (P) Concepción (C)
Raza lechera			
(n = 112)	PGF con CA palpable......oxitocina (8 h)	60% (E)	
(n = 112)	PGF con CA palpable.....PGF (8 h)	70% (E)	
(n = 111)	PGF con CA palpable una sola inyección	55% (E)	
Raza de carne			
(n = 133)	PGF....................PGF (12-14 días)	42% (E)	34-56% (P)
Vaca en lactación	Control	11% (E)	11-48% (P)
(n = 671)			
(n = 531)	PGF.....................PGF (12-14 días)	47% (E)	34-55% (P)
(n = 642)	PGF......PGF (12-14 días)....IA hora fija (80 h)		35-49% (P)
Vaquillas de carne	Control	13% (E)	9-53% (P)
(n = 683)			
(n = 462)	PGF.....................PGF (12-14 días)	66% (E)	38-56% (P)
(n = 469)	PGF......PGF (12-14 días)....IA hora fija (80 h)		36-51% (P)
Raza de carne	Control		14-56% (P)
(n = 1 600)	PGF una sola inyección		30-60% (P)
Vaquillas de carne			
(n = 700)	Control		12-49% (P)
(n = 2 700)	PGF una sola inyección		45-55% (P)
Vaquillas de carne			
(n = 5)	PGF una sola inyección	0% (O)	
(n = 5)	GnRH una sola inyección (día 11-13 del ciclo estrual)	40-80% (O)	
(n = 5)	GnRH...........PGF (24 h)	20% (O)	
Vacas lecheras en lactación			
(n = 20)	GnRH....PGF (7 días)....GnRH (48 h)....IA hora fija (24 h)	100% (O)	
Vaquillas Holstein			
(n = 24)	GnRH.... PGF (7 días).....GnRH (48 h)....IA hora fija (24 h)	75% (O)	
(n = 22)	GnRH.... PGF (7 días).....GnRH (48 h)....IA hora fija (24 h)		55% (C)
(n = 22)	GnRH.... PGF (7 días).....GnRH (48 h)....IA hora fija (24 h)		46% (C)
(n = 22)	GnRH.... PGF (7 días).....GnRH (0 h)....IA hora fija (24 h)		11% (C)
Ganado Frisian			
(n = 6)	PGF....GnRH (9 días)...PGF (7 días)......GnRH (48 h)	83% (O)	
(n = 6)	PGF....GnRH (9 días)...PGF (7 días)	100% (O)	
(n = 6)	PGF....GnRH (9 días)...PGF (7 días)...GnRH (60 h)	83% (O)	
Vaquillas (n = 189)	GnRH......PGF (8 días)	88% (E)	61%
(n = 175)	GnRH......PGF (7 días)	89% (E)	56%
Vacas y vaquillas			
Holstein (n = 106)	PGF..... GnRH (7 días).... PGF (14 días)	74% (E)	35.8% (P)
(n = 110)	PGF......PGF (14 días)	67% (E)	42% (P) 63% (C)
(n = 85)	GnRH....PGF (7 días)...GnRH (30 h)...IA hora fija (18-19 h)	3.5% (E)	35.3% (P) 35.3% (C)
(n = 151)	PGF una sola inyección	56.3% (E)	26.5% (P) 47.1 (C)
Vaquillas de carne y vacas			
(n = 179)	PGF..............PGF (14 días)		48% (P)
(n = 173)	PGF/NORG/GnRH		60.1% (P)

Cuadro 48-8. Sincronización del estro en vacas *(continuación)*

Tipo y número de animales	Tratamientos	Estro (E) Ovulación (O)	Preñez (P) Concepción (C)
Vaquillas de carne	GnRH....PGF (7 días).....GnRH (24 h)	85% (E)	48% (P)
(n = 80)			57% (C)
(n = 89)	GnRH....PGF (7 días)...GnRH (24 h)....IA hora fija (16 h)		25% (P)
			25% (C)
(n = 177)	GnRH....PGF (7 días)...GnRH (48 h)	78% (E)	48% (P)
			61% (C)
(n = 187)	GnRH....PGF (7 días)...GnRH (48 h)....IA hora fija (16 h)		45% (P)
			45% (C)
(n = 98)	GnRH.... PGF (7 días)...HCG (48 h)	77% (E)	56% (P)
			72% (C)
(n = 102)	GnRH....PGF (7 días)...GnRH (48 h)....IA hora fija (16 h)		53% (P)
			53% (C)
Vaquillas Holstein			
(n = 5)	HCG al día 5 del ciclo estrual	100% (O)	
(n = 5)	GnRH al día 5 del ciclo estrual	100% (O)	
Ganado de carne	GnRH.....PGF (6 días)	83.3% (E)	70.8% (P)
(n = 48)			85% (C)
(n = 52)	PGF una sola inyección	50% (E)	46% (P)
			92% (C)
Ganado de carne	GnRH......GnRH (3 días)....PGF (72 h)	92% (E)	68% (P)
(n = 54)			74% (C)
(n = 54)	GnRH.......PGF (6 días)	85% (E)	57% (P)
			67.4% (C)
Vaquillas Holstein	PGF (día 12 del ciclo estrual)	71% (O)	
(n = 7)		100% (E)	
(n = 8)	GnRH (día 12 del ciclo estrual).....PGF (7 días)	90% (O)	
		87% (E)	

mienda un programa de detección de celos después de esta manipulación hormonal y la IA correspondiente. Sin embargo, si el hato está en un estado nutricional de baja energía, habrá dificultades en la detección del celo y también se reducirá la eficiencia reproductiva en vacas altas productoras con fases de cuerpo amarillo prolongadas.

Progesterona y $PGF_{2\alpha}$. Se administra progesterona exógena durante 14 a 21 días para sincronización de vacas sin distinguir en qué etapa del celo están las vacas en el hato. Sin embargo, la exposición prolongada a progesterona reduce la fertilidad. Por ello se utiliza $PGF_{2\alpha}$ a fin de inducir la luteólisis. Por ejemplo, se usan periodos de suplementación de progesterona de siete a nueve días y una dosis luteolítica de $PGF_{2\alpha}$ de cero a dos días antes del retiro de la esponja de progestágeno. El momento en que se aplica la $PGF_{2\alpha}$ antes del fin del tratamiento con progesterona determina la tasa de fertilidad que se logrará. Por ejemplo, si se aplica la $PGF_{2\alpha}$ al momento en que se retira la progesterona, se induce un porcentaje menos sincrónico de vacas que entran en celo, pero si se inyecta la $PGF_{2\alpha}$ uno o dos días antes de retirar la progesterona, se genera luteólisis antes de que se haya retirado la progesterona y la baja cantidad de ésta estimula el desarrollo de FD y se mejora la sincronización de los celos. Por desgracia esto puede dar por resultado una tasa de fertilidad inferior por daño al óvulo.

GnRH y $PGF_{2\alpha}$. Se puede lograr la sincronización de una oleada folicular y un celo posterior si se aplica GnRH y, siete días después, $PGF_{2\alpha}$. La inyección de GnRH sincroniza la oleada folicular, y posteriormente la inyección de $PGF_{2\alpha}$ o análogo induce luteólisis. Así, dos o tres días después de la inyección de $PGF_{2\alpha}$ se presenta celo y la ovulación de nuevos FD. Usualmente un 10% de las vacas entran en celo antes de la aplicación de $PGF_{2\alpha}$ dado que no responden a la GnRH, y la $PGF_{2\alpha}$ endógena induce regresión del CA en vacas que se encontraban en etapas tardías del ciclo al inicio del tratamiento. Un protocolo aceptado es:

- Aplicar GnRH
- Esperar siete días

- Aplicar $PGF_{2\alpha}$
- Esperar dos días
- Inyectar nuevamente GnRH o cipionato de estradiol (esperando un solo día) para sincronización de la ovulación
- Inseminar a los animales al momento de esta última inyección de GnRH o 16-20 h después

En este procedimiento se utiliza IA en tiempos preestablecidos en el 100% de las vacas, con ahorros en tiempo que a muchos veterinarios les resultan convenientes, a pesar de que la tasa de concepción puede ser inferior a la que se obtiene con la inseminación al observar el celo. Sin embargo, la tasa de concepción es ligeramente mayor a la lograda con dos inyecciones de prostaglandina.

La baja tasa de concepciones de este sistema de sincronización se debe a que los FD no maduran de manera coordinada al momento de la segunda inyección de GnRH. La inducción de la ovulación de folículos aún pequeños genera una fase lútea breve y ciclos más cortos, amén de pérdidas embrionarias por un CA demasiado pequeño e insuficiente.

Este sistema funciona mucho mejor si sólo se utilizan vacas que están entre los días 5 y 12 del ciclo, de tal suerte que se ha recurrido a una inyección de $PGF_{2\alpha}$ previa a este protocolo, o bien dos inyecciones de $PGF_{2\alpha}$ con diferencia de 12-14 días. Las vacas entrarán al ciclo en tres a cinco días y estarán en el día 7 a 11 del ciclo cuando se aplique la GnRH. Esta presincronización mejora la tasa de concepciones. Por supuesto, se tendrán que aplicar cinco inyecciones en un plazo de más o menos 45 días, y se obtiene una tasa de concepción de alrededor de 40%. A pesar de esta baja tasa, en algunos hatos de gran tamaño resulta más factible que tener un programa de detección de celos.

Progesterona, estradiol (o GnRH) y $PGF_{2\alpha}$. Es evidente que las vacas que no estaban ciclando al inicio de cualquier programa de sincronización tienen menos posibilidades de lograr un celo productivo. Aunque en algunas explotaciones se toma el hato en conjunto, muchos veterinarios prefieren enfocarse en las vacas en anestro con otros tratamientos.

Uno de los métodos más socorridos es la colocación de una esponja vaginal de progesterona por seis a ocho días con o sin inyección de benzoato de estradiol (1-2 mg) al momento de la inserción de la esponja y un día después de que se retira ésta. Aproximadamente 70-85% de los animales así tratados entran en celo durante los siguientes siete días, y la tasa de concepción llega al 40% como máximo.

Se puede utilizar también el programa de sincronización señalado en el inciso anterior, pero se aplica una esponja de progesterona entre la primera inyección de GnRH y la inyección de $PGF_{2\alpha}$. Esto mejora tanto la tasa de celos como la de concepción en animales que están en el ciclo y en animales en anestro o con quistes foliculares. Un programa adecuado sería:

- Inyectar GnRH
- Insertar la esponja con progesterona
- Esperar siete días
- Retirar la esponja y aplicar $PGF_{2\alpha}$
- Esperar dos días
- Aplicar GnRH
- Inseminar en tiempos preestablecidos
- Aplicar GnRH e IA en tiempos preestablecidos

Este método es muy eficaz para tener una buena tasa de concepción tanto en animales dentro del ciclo como en vacas en anestro o repetidoras. No obstante, el veterinario debe estar consciente de que el rendimiento reproductivo de un hato está sujeto a muchas variables y estos métodos de sincronización no necesariamente mejoran este rendimiento, aunque sin duda facilitan el manejo reproductivo del hato.

Sincronización e IA en vacas no gestantes después del primer celo sincronizado

Normalmente estos animales tienden a terminar el ciclo en sincronía e iniciar uno nuevo de manera coordinada, aunque con una ligera variación debida a variaciones biológicas normales y a que pudo haber resorción o muerte embrionaria temprana. A estos animales se les sumarán las vacas que no se sincronizaron desde la primera manipulación. Las causas de retorno al celo (vacas repetidoras) son:

1) Estro sin ovulación
2) Estro y ovulación y regreso al anestro
3) Ovulación entre los días 14 y 28 pero incapacidad para manifestar celo
4) Intervalo interestros extremadamente largo (mayor a 24 días)
5) Pérdida embrionaria temprana

Estos factores son más comunes en vacas con condiciones corporales extremas, de primera paridad, con historial de baja fertilidad.

Métodos para sincronización de vacas repetidoras o que no quedaron gestantes después de la primera sincronización

Lo primero sería reagrupar a todas las vacas en un solo grupo con progesterona. Si se usa $PGF_{2\alpha}$ se deberá estar

seguro de que no hay preñez. La progesterona bloqueará el retorno al estro permitiendo su sincronización al retirar la suplementación después de seis a ocho días. Se prefiere iniciar este tratamiento los días 12-14 del ciclo estrual, y se puede o no emplear benzoato de estradiol al aplicar la esponja de progesterona (para estimular la oleada folicular) y un día antes de retirarla para magnificar la manifestación de celo. La tasa de concepciones siempre es menor a lo logrado con la primera sincronización, y se recomienda verificar el celo de manera acuciosa.

Si no se puede tener un programa de detección de celo, se deberá inseminar artificialmente en tiempos predeterminados utilizando el método de GnRH-$PGF_{2\alpha}$-GnRH, como ya se explicó. Esto puede hacerse a la brevedad después de la primera sincronización, con detección transrectal de preñez por ultrasonido 25-30 días después de la primera inseminación, de tal suerte que se estaría aplicando a todas las vacas GnRH a los seis o siete días y más tarde aplicando el programa descrito.

Un método que utiliza el estatus hormonal en que quedaron las vacas después de su primera sincronización incluye la aplicación de $PGF_{2\alpha}$ para lograr la luteólisis en un CA reactivo y 48 h después la aplicación de GnRH para los casos en que se requiera inducir ovulación.

49
Gonadotropinas y trastornos reproductivos

Este capítulo comprende:

Conceptos generales

Las principales gonadotropinas no hipofisarias son la gonadotropina coriónica humana (HCG) y la gonadotropina coriónica equina (ECG). Estas hormonas polipeptídicas tienen efectos foliculoestimulantes y luteinizantes sobre las gónadas.

Gonadotropina coriónica humana (HCG)

La gonadotropina coriónica humana (HCG) se obtenía al principio de la orina de mujeres preñadas, pero en la actualidad se consigue sobre todo de la orina de hembras primates preñadas y, en ocasiones, de mujeres menopáusicas, en quienes las concentraciones son mucho mayores. Asimismo, se puede obtener hormona luteinizante preparada (LH-P) de adenohipófisis obtenidas al sacrificio.

La industria farmacéutica la expende en forma de polvo liofilizado de color blanco, soluble en agua e insoluble en alcohol. Una UI de HCG es igual a una unidad USP; cada mg contiene 1 500 unidades USP. Es fotosensible. Tiene varios sinónimos, como HCG, CG, gonadotropina coriónica y PU.

Farmacodinámica

Ejerce un primer efecto luteinizante, aunque también tiene acción foliculoestimulante. Estimula la producción de progesterona por el cuerpo amarillo e induce la ovulación. En perras induce la secreción de estrógenos. En machos estimula la diferenciación sexual y la producción de andrógenos por las células intersticiales, y favorece el descenso testicular cuando existe alguna anormalidad.

Indicaciones y dosis

Vacas: para el tratamiento de quistes foliculares se han utilizado dosis de 5 000 UI de HCG por vía IV o 10 000 UI de HCG por vía IM, y gran parte de los animales desarrollan tejido lúteo, formado a partir de los folículos. Aproximadamente 50% de los animales tratados entran en estro a los 30 días, y el resto lo hacen poco a poco. Existen informes de la incidencia de quistes luteínicos después del tratamiento con HCG, y por esta razón algunos clínicos prefieren utilizar GnRH en la terapéutica de quistes foliculares, además de que es menos antigénica que la HCG. Otra manera de utilizarla es en combinación con progestágenos a razón de 1 500 a 3 000 UI por vía IV, y P_4 a razón de 125-250 mg también por vía IV. Este tratamiento se conjunta con el procedimiento de romper manualmente los folículos; sin embargo, esta práctica es peligrosa, requiere de mucha experiencia y casi nunca se recomienda. Se ha visto que el tratamiento con HCG resulta inútil en la mayor parte de los casos si el animal no responde a la terapéutica con hormona liberadora de gonadotropina (GnRH).

Toros y caballos: es útil para el hipogonadismo en machos. En caso de toros "cansados" por utilización reproductiva irracional o porque literalmente el ambiente donde son explotados no los "motiva" (situación común en los centros de procesamiento de semen para inseminación artificial), o en el caso de garañones con problemas de oligospermia por sobreexplotación (aunque esto es tema de debate), puede inducirse el aumento de la actividad testicular con gonadotropina. Su uso estimula la espermatogénesis y en múltiples ocasiones restablece la eficacia reproductiva. Las dosis utilizadas en ambas especies varía entre 500 a 750 UI de HCG por vía SC o IM. El tratamiento puede ir acompañado de medidas colaterales, como reposo y administración de vitaminas, y se ha indicado la administración IV de metionina. Se contraindica esta última medida si existe un proceso infeccioso o septicémico en el animal. Los resultados de estos procedimientos son muy variables y es posible que en muchos casos no se obtengan beneficios.

Perros y gatos: en casos de criptorquidia la dosis es de 500 UI dos veces a la semana durante cuatro a seis semanas.

Para la luteinización de un quiste folicular persistente la dosis es de 500 UI por vía IM y se repite a las 48 h. Se utiliza en pruebas de inducción con HCG en la que se determina si queda tejido testicular u ovárico en machos castrados o hembras histerectomizadas, así como en trastornos de diferenciación. Es útil en perras infértiles que ciclan normalmente pero presentan concentraciones de progesterona bajas.

Efectos adversos

Es muy probable que se observen reacciones de hipersensibilidad. Si se administra en yeguas antes del día 35 de gestación, tal vez se produzca aborto debido al incremento en los valores de estrógenos.

Interacciones

No se han informado interacciones con la HCG.

Tiempo de retiro

No se requiere para bovinos productores de carne.

Gonadotropina coriónica equina (ECG)

En la actualidad, la ECG se obtiene del suero de yegua preñada durante la primera mitad de la gestación. Si hay necesidad de un efecto foliculoestimulante exclusivo, se puede conseguir hormona foliculoestimulante preparada (FSH-P) a partir de adenohipófisis de animales de rastro. Esta última forma sólo se usa experimentalmente.

Farmacodinámica

Tiene principalmente un efecto foliculoestimulante y acciones luteinizantes menos marcadas.

Indicaciones y dosis

En virtud de los efectos descritos, pueden utilizarse farmacológicamente en diversos procesos patológicos reproductivos, así como en el control de la reproducción. Una de sus aplicaciones es la superovulación de vacas donadoras en la técnica de trasplante de embriones.

Por lo general se utiliza ECG para lograr un crecimiento folicular múltiple. La dosis varía entre 1 500 y 2 500 UI de ECG por vía IM en un volumen no mayor de 5 ml. Se debe aplicar la inyección entre el día 9 y el 11 después de que ocurra el estro (día 0). La ovulación se induce con un análogo de prostaglandina (cloprostenol). El estro en estas condiciones se presenta a las 24, 48 o 72 h de las inyecciones del cloprostenol.

Aunque el procedimiento mencionado es bueno, a los animales se les puede sincronizar con implantes intravaginales de acetato de medroxiprogesterona (esponjas con 2 a 3 g de principio activo), y aplicando la ECG en el día 16 después del estro. En estos casos, el estro ocurre en un periodo de tres a ocho días después de retirar el implante de progesterona, a los 17 días ulteriores al estro.

El número de ovulaciones que se obtiene de esta manera varía entre tres y 20. Como se puede observar, el efecto de la ECG es variable. Más de 20 óvulos reducen el porcentaje de fecundidad y provocan un estado endocrino demasiado alterado. Parece ser que uno de los principales factores que modifican la respuesta ovulatoria se debe a la variación en las presentaciones de ECG. Existe también cierta evidencia que señala la tendencia a la producción de anticuerpos específicos contra ECG y HCG.

Perras: la inducción al estro puede efectuarse con procedimientos experimentales o por las exigencias del dueño. Para ello se utilizan ECG y HCG vía SC el mismo día, con un intervalo de 2 h. La dosificación es como sigue:

En cuatro a cinco días habrá una descarga hemorrágica. Si no se ha presentado el proestro para el séptimo día se puede repetir la terapéutica. En ocasiones el proestro es más corto de lo normal. Se aconseja que este procedimiento sólo se utilice después de cuatro meses del último estro o parto, pues un tratamiento previo a este tiempo da lugar en muchas ocasiones a quistes foliculares o a bajos índices de fecundidad.

Se sabe de reacciones anafilácticas cuando se repite el tratamiento o se continúa durante más de dos semanas; por esta razón, y porque en ocasiones la terapéutica reduce la fecundidad de la perra en ciclos posteriores, se debe tener especial cuidado de seleccionar a las hembras que han de ser tratadas. En el cuadro 49-1 se resumen las dosis de ECG y HCG para perras.

Cerdas: por razones zootécnicas, los cerdos de una camada son destetados a las tres semanas posparto. En estos casos, la hembra tarda más tiempo en volver a entrar en celo que si hubiera destetado a las crías a las seis semanas o más. Para reducir el intervalo entre destete y celo en cerdas que destetan a las tres semanas y lograr mayor eficacia reproductiva, se puede utilizar la siguiente combinación: 1 000 UI de ECG por vía SC al destete para iniciar el crecimiento folicular; a las 72-96 h de haber administrado la ECG, se aplican 500 UI de HCG por vía IM. Se insemina artificialmente a las cerdas o se utiliza monta natural a las 24 y 36 h después de la inyección de HCG. De esta manera la ECG evita que las camadas sean pequeñas por los efectos foliculoestimulantes.

Hormona liberadora de gonadotropina (GnRH)

Esta hormona fue descubierta al mismo tiempo por Schall y Guillermin de modo independiente; por tal logro dichos investigadores recibieron el premio Nobel en 1977. La GnRH tiene varios sinónimos, entre los que se encuentran gonadorelina, LH/FSHRH, LHRH, LH/FSHRF, LHRF, gonadoliberina y luliberina. Es un decapéptido con peso molecular de 1 183 Da. Físicamente es un polvo blanco a amarillo pálido. Es una hormona que el hipotálamo produce de manera natural pero que tambien puede ser totalmente sintética; 50 µg de acetato de gonadorelina equivalen a 31 UI.

Cuadro 49-1. Dosis de ECG y HCG

Hormona	Peso de la perra (kg)		
	5 a 10	10 a 25	Más de 25
ECG	200 a 300 UI	300 a 500 UI	600 UI
HCG	100 a 150 UI	150 a 250 UI	300 UI

Farmacodinámica

Esta hormona controla la liberación adenohipofisaria de FSH y sobre todo de LH. Estas dos pasan a la circulación mediante la secreción tónica pulsátil en el macho y la hembra; durante el ciclo estrual es de tipo cíclico en la hembra. La liberación tónica de GnRH y FSHLH es controlada por un mecanismo de retroalimentación negativa que ejercen FSH y LH sobre el hipotálamo y la hipófisis. Sin embargo, en la mayoría de las especies hay un máximo preovulatorio de LH y FSH que permite el desarrollo total de uno o más folículos y su dehiscencia.

Al inicio del ciclo estrual, los estrógenos ováricos inducen una respuesta positiva por medio de retroacción a nivel hipofisario e hipotalámico, debido a que su concentración sanguínea está disminuida. Se ha observado que la estimulación estrogénica directa en las áreas preóptica y supraquiasmática del hipotálamo induce un aumento en la liberación de hormona liberadora de GnRH; además se ha sugerido que los estrógenos también aumentan la sensibilidad del gonadotropo (células de las adenotropinas hipofisarias) a la acción de la hormona liberadora de gonadotropina. Por esto se sugiere que es a ese nivel al que los estrógenos inducen un efecto de retroacción positiva sobre los valores de GnRH, FSH y hormona luteinizante.

Por otro lado, el núcleo arqueado y el ventromedial, así como la eminencia media, constituyen el origen de la secreción tónica de hormona liberadora de gonadotropina, a través de un mecanismo de retroacción negativa dada por los estrógenos. Por ello, estos últimos pueden inducir una retroacción positiva o negativa de la secreción de hormona liberadora de gonadotropina. Por otro lado, la P_4 inhibe la secreción de esta hormona en proporción a su concentración plasmática.

Además de sus efectos en la hipófisis, se ha estudiado la actividad de la GnRH en otros fenómenos biológicos, y se ha descubierto que es posible que dicha hormona tenga una participación clave, junto con los estrógenos, la progesterona o la testosterona, en el comportamiento sexual. Asimismo, se ha observado que el efecto de la GnRH a nivel gonadal es inhibitorio; esto es, que la acción directa de esta hormona sobre los ovarios o los testículos induce bloqueo de la esteroidogénesis. Se sabe también que las dosis altas de GnRH inducen un efecto refractario del gonadotropo (*down regulation*). El efecto inhibitorio de la GnRH a nivel hipofisario y gonadal está siendo utilizado como posible medida anticonceptiva en el ser humano, en el cual se ha demostrado que bloquea la espermatogénesis.

Farmacocinética

En cerdos, después de la administración IV de GnRH ésta se distribuye rápidamente al líquido extracelular con vida media de distribución de 2 min. La vida media de eliminación en la misma especie es de unos 13 min. Su vida media es de ~7 min, pero si se administra por infusión lenta y continua, su vida media calculada a partir del momento de suspender la administración es de ~3 h. El máximo en las concentraciones plasmáticas de la FSH y LH tiene una duración que varía entre seis y 28 horas.

Indicaciones y dosis

VACAS: uno de los usos más comunes es la terapéutica de los quistes foliculares en vacas. Para ello se utilizan 100 a 250 µg/vaca de GnRH, lo que induce una marcada elevación de LH y, por ende, la dehiscencia de los folículos quísticos o su luteinización.

En algunos estudios se ha logrado reducir el intervalo entre el parto y el primer celo. Por ejemplo, en vacas con 20 días posparto, la infusión continua de 15 µg/h de GnRH durante 12 h acelera de manera significativa la presentación del celo. Los estros inducidos de esta manera son cortos, y los cuerpos amarillos, pequeños. Si se deja de administrar GnRH, los estros vuelven a ser normales después de dos o tres periodos.

Para el tratamiento de quistes foliculares la dosis es de 100 µg/vaca por vía IM o intravenosa.

OVEJAS: existen datos de que la administración de GnRH a ovejas en anestro puede inducir la presentación del celo. Sin embargo, el índice de fecundidad logrado es muy bajo.

Teóricamente debería ser posible lograr la superovulación de todas las especies con hormona liberadora de gonadotropina; no obstante, la respuesta en esta especie ha sido errática. Esto se debe quizá al estado refractario y de inhibición gonadal que induce sobredosis de hormona liberadora de gonadotropina.

OVEJAS Y CABRAS: para inducir la ovulación cuando no es época de apareamiento la dosis es de 100 µg/día/4-5 días.

GATAS: para estimular la ovulación la dosis es de 25 µg por vía intramuscular.

Efectos adversos

No se han informado efectos adversos con dosis terapéuticas.

Tiempo de retiro

A las dosis recomendadas no se requiere de tiempo de retiro.

Antagonistas de la GnRH

Se han desarrollado varios compuestos con capacidad antagonista de los efectos de la GnRH. Se pueden sintetizar mediante modificaciones a la estructura molecular de la GnRH nativa en las posiciones 1, 2, 3, 8 y 10. Los primeros antagonistas eran lipófilos, por lo que eran capaces de inducir reacciones anafilactoides debido a la liberación de histamina. La inclusión de nuevas sustituciones en los aminoácidos de la molécula de GnRH ha conducido a la mejora de los antagonistas; tales modificaciones evitan la liberación de histamina. En la actualidad, los más utilizados son los de tercera generación, cuyos exponentes más representativos son cetrorelix y ganirelix.

Cetrorelix

El cetrorelix es el resultado de una modificación a la secuencia nativa de GnRH mediante la inclusión de cinco aminoácidos en las posiciones 1, 2, 3, 6 y 10. Los grupos terminales amino y acetilo le dan estabilidad y son necesarios para completar la actividad antagonista.

Farmacodinámica

Los antagonistas de GnRH, producen la inhibición inmediata de gonadotropinas, al unirse competitivamente a los receptores de GnRH y bloquear su acción estimuladora endógena sobre las células hipofisarias. La GnRH es desplazada por el bloqueo de los receptores de alta y baja afinidad. El cetrorelix, por ejemplo, tiene afinidad constante cinco veces mayor para el receptor de baja afinidad y 1.4 veces para el de alta afinidad. El efecto neto es inhibir de manera rápida y eficaz la secreción de LH por las células gonadotróficas de la hipófisis y, como consecuencia, reducir la secreción de esteroides gonadales.

Farmacocinética

En seres humanos, el cetrorelix tiene vida media terminal de cinco a 10 h después de la inyección única subcutánea. Con la administración de dosis mayores se alcanzan concentraciones sanguíneas detectables por periodos más prolongados. Con inyecciones múltiples la vida media calculada es mayor (20-80 h). En los estudios con gentarelix se demostró una vida media de eliminación de 13.7 a 16.2 h luego del tratamiento subcutáneo por siete días con 125 mg y 0.25 mg, respectivamente.

Las características farmacocinéticas del cetrorelix han sido investigadas en ratas y perros después de su administración IV y SC; asimismo se midieron las concentraciones plasmáticas de testosterona. La biodisponibilidad para el cetrorelix fue de 100% en ratas y 97% en perros. En ratas, la farmacocinética se explicó por un modelo de dos compartimientos y con absorción saturable, mientras que en el perro se utilizó un modelo de tres compartimientos. En ambas especies se produjo la supresión total de testosterona. La duración de esta supresión fue mayor con dosis altas. Después de la inyección IV, la vida media fue de 3 h en ratas y de 9.3 h en perros. En ambas especies, la concentración plasmática necesaria para inhibir la producción de testosterona fue de 1.2 ng/mililitros.

Indicaciones y dosis

Los antagonistas de GnRH se encuentran en experimentación en animales. Sin embargo, su utilidad potencial hace que se contemplen para terapéuticas futuras. En seres humanos se les ha reconocido como fármacos potenciales para el manejo de patologías dependientes de esteroides sexuales como el cáncer de próstata y la endometriosis, ya que tienen ventajas sobre los fármacos superantagonistas utilizados en estos padecimientos.

Como la LH es una luteotrofina necesaria para la secreción lútea de progesterona durante la gestación, su supresión por antagonistas de GnRH interrumpe la gestación en perras. Se ha descrito que los antagonistas potentes de la GnRH son capaces de interrumpir la gestación en perras cuando se administran una semana antes de la implantación, cerca del final del estro o más tarde en la gestación. Suprimir la producción de gonadotropinas puede ser útil en los casos de inducción de la ovulación y en técnicas de reproducción asistida. Otras de las indicaciones potenciales serían los casos en que se requiere una supresión de la producción endógena de esteroides sexuales, como en la hiperplasia benigna de próstata, el cáncer de próstata y el cáncer de ovario, en los cuales los antagonistas de GnRH son promisorios.

Es muy probable que la supresión de gonadotropinas y esteroides sexuales tenga aplicación práctica como modulador de la conducta en animales agresivos o con vicios sexuales. Se han hecho estudios con antrarelix administrado a equinos; después de 48 h de administración, las concentraciones de testosterona disminuyeron, se redujo la libido y se presentó degeneración testicular. En monos *Rhesus* este tipo de fármacos también reducen la conducta sexual de manera significativa, y pueden hasta cesarla, aunque este efecto es reversible.

50 Tratamiento hormonal del aparato reproductor en condiciones específicas

Este capítulo comprende:

Introducción

Se dispone de preparados hormonales comerciales que se obtienen de órganos o líquidos corporales o por métodos sintéticos. Casi todos estos productos hormonales se han utilizado para modificar algunos fenómenos fisiológicos en que intervienen en forma natural, o bien para corregir posibles alteraciones del sistema endocrino mediante terapia sustitutiva. Sin embargo, el uso de hormonas no ha sido optimizado en la práctica veterinaria y no siempre se predicen adecuadamente los efectos de las hormonas en los sistemas endocrinos. Así, es imprescindible tener un conocimiento básico mínimo para poder intervenir en el funcionamiento normal y anormal de las glándulas endocrinas y con esto regular los factores de control, con el fin de realizar un tratamiento hormonal adecuado y obtener resultados benéficos.

En la actualidad se dispone de técnicas para cuantificar los valores de hormonas, tanto esteroides como proteínicas, en diferentes condiciones normales y patológicas. Estas determinaciones son de gran utilidad como guía en el diagnóstico y tratamiento o con fines experimentales, aunadas a una evaluación de la historia clínica de los animales. No obstante, debido a las limitaciones técnicas y económicas, los métodos clínicos siguen siendo la forma más común de diagnóstico. Existe al respecto gran cantidad de bibliografía, pero en cuanto al tratamiento de los trastornos reproductivos puramente endocrinos, o su control y modificación, el lector se pierde en un mar de información, que en muchas ocasiones resulta de poca utilidad para el veterinario de campo. El objetivo de la presente revisión es presentar en forma resumida los tratamientos hormonales más comunes por especie, considerando la terapéutica colateral con antibióticos, sueros, etc., que, sin embargo, deben tenerse presentes en determinadas condiciones.

Problemas reproductivos en bovinos

Retención placentaria

Se considera que hay retención de placenta cuando las membranas no han sido desalojadas en un lapso de 12-20 h luego del parto. Después de este tiempo puede intentarse su eliminación manual, pero si no se desprenden fácilmente, debe instituirse un tratamiento intrauterino para evitar infecciones.

La tendencia actual del tratamiento de la retención placentaria es administrar de manera sistemática antibióticos y aplicar 500 mg de cloprostenol IM o una tercera parte en la comisura inferior de la vulva, por dentro de la mucosa y con técnica aséptica. Esto evita la biotransformación pulmonar, pues la prostaglandina llega vía arteria uteroovárica. Se han indicado una gran cantidad de antimicrobianos para el tratamiento de infecciones uterinas. Su eficacia es cuestionable en muchas instancias; p. ej., la oxitetraciclina es muy irritante e induce necrosis focal del endometrio; los β-lactámicos y aminoglucósidos se inhiben en presencia de pus (un medio hiperosmolar), y así se pueden citar numerosos ejemplos. En la actualidad se reconoce que es más útil un lavado uterino con abundante solución salina, para desalojar loquios y pus. Muchos autores proponen que el problema de base es un estado inmunodeficiente de este órgano en el posparto, y por lo tanto la progesterona y el aumento de estrógenos reducen por sí solos estos casos de endometritis, evitando de esta manera la aplicación intrauterina de fármacos y la constante contaminación del aparato genital, además de que se ha demostrado que hay una mejor distribución de antibióticos, como la oxitetraciclina, si se aplican por vía IM. Se ha sugerido el uso de suero del mismo paciente (50-100 ml de suero en 200 ml de solución salina) por vía intrauterina, al final del lavado, para suministrar anticuerpos y opsoninas. Aunque sólo se recomienda en casos excepcionales, cuando se utilizan antiinflamatorios como prednisolona se debe infundir una solución intrauterina de antibióticos. Anteriormente se recomendaba administrar estradiol (cipionato y benzoato) en los días 7 y 8 para mantener abierto el cuello uterino y además promover un buen riego del útero y aumentar las defensas, que como consecuencia originarían una rápida involución uterina. En la actualidad, se prefiere evitar el uso de estrógenos.

Se ha utilizado ergonovina en dosis de 1-5 mg por su efecto oxitócico; resulta más benéfica que la propia oxitocina en casos de atonía del miometrio.

Piómetra

Estrógenos

La piómetra se ha tratado con mucho éxito utilizando cipionato de estradiol en dosis de 10 mg por vía IM en inyecciones repetidas para inducir el estro y desalojar el material purulento. Cuando el útero alcanza su tamaño y tono adecuados (10 a 14 días), algunos clínicos recurren a la infusión de antibióticos. También está indicada la combinación de estrógenos (cipionato de estradiol) con oxitocina, 5 a 15 mg/UI de oxitocina (100 a 200 mg) por vía intramuscular.

Prostaglandinas

La terapia más usada es el empleo de $PGF_{2\alpha}$ o sus análogos por sus efectos luteolíticos, además de que contribuyen a incrementar el tono uterino y la relajación del cuello uterino. La dosis de $PGF_{2\alpha}$ va de 12.5 hasta 35 mg, pero se ha observado un efecto constante con 25 mg/animal por vía IM; el cloprostenol (análogo de la

$PGF_{2\alpha}$) se administra a razón de 500 µg por animal por vía IM. Últimamente se ha logrado disminuir esta dosis aplicando por vía intrauterina 5 mg de $PGF_{2\alpha}$ y 100 mg de cloprostenol, lo cual conlleva un menor costo por vaca tratada. Algunas vacas pueden requerir varios tratamientos a intervalos de 12 a 14 días. Con terapéutica a base de $PGF_{2\alpha}$ se ha informado de evacuaciones mayores al 90% cuando existió cuerpo amarillo funcional. También se reduce la dosis con la inyección en la comisura inferior de la vulva. Obviamente en casos graves se recurre a ambas terapias: prostaglandinas y estrógenos.

Anestro

Debe buscarse la causa para proporcionar la terapéutica adecuada. No existe tratamiento para condiciones como el *free-martinismo*, la hipoplasia ovárica bilateral y la enfermedad de las terneras blancas que recibe el nombre de aplasia segmentaria. En casos en que el trastorno subyacente es piometra se trata esta afección. Habrá que considerar que a menudo el anestro se debe a deficiencias de proteína, energía o ambas, deficiencias minerales (sobre todo fósforo y otros oligoelementos) y al periodo de lactación, principalmente durante el máximo de producción. En todos estos casos, la terapéutica hormonal no da ningún resultado. Al corregir las deficiencias nutricias, las vacas empiezan a presentar ciclos al cabo de dos a tres semanas. Una buena detección de calores disminuye mucho la incidencia del anestro; de aquí la necesidad de incrementar el tiempo de observación del ganado, e incluso conviene designar a una persona exclusivamente para tal fin. Por ello el anestro funcional se trata como calor silencioso.

El tratamiento del calor silencioso o silente da buenos resultados cuando se trata con estrógenos e induce signos evidentes de estro, siempre y cuando se apliquen durante el proestro. Sin embargo, no induce ovulación y predispone a la presentación de quistes. Se pueden utilizar 600 a 1 000 UI de PMSG, o bien 50 mg de FSH purificada, para promover el crecimiento folicular.

Se han administrado 0.12-0.30 mg de hormona tiroidea diariamente por VO, con lo que se obtiene 61.7% de vacas en calor en 23 días con un índice de concepción de 45.3% al primer servicio. También se ha utilizado la enucleación del cuerpo amarillo, pero se deben tomar en cuenta las consecuencias, como hemorragias y adherencias; la terapéutica con P_4, utilizando el mismo régimen que para sincronización de estros desde los nueve hasta los 18 días del ciclo y aplicando estrógenos, se puede obtener éxito en el tratamiento del anestro.

El uso de $PGF_{2\alpha}$ (25-35 mg) es el mejor método para inducir regresión del cuerpo amarillo a partir del día 4 hasta el día 17 del ciclo. Infundir soluciones irritantes intrauterinas, como las yodadas o el lugol, causa la liberación de $PGF_{2\alpha}$ uterina, con lo que se presenta calor cuatro a seis días después, aunque no se aconseja tal práctica pues a menudo no hay implantación embrionaria. En vacas cebuínas y otras razas productoras de carne a menudo se recurre al destete radical o parcial para permitir que el tratamiento hormonal dé resultado. Es claro que la prolactina inhibe la esteroidogênesis. El tratamiento más común es el uso de progesterona más estradiol.

Quistes foliculares

Se utiliza hormona luteinizante purificada en dosis de 25 mg por vía IV, que se repite después de una a cuatro semanas en caso necesario, con resultados altamente satisfactorios. También se usa HCG en dosis de 1 000-10 000 U por vía IM; asimismo 2 500-5 000 UI por vía IV dan buenos resultados. La GnRH puede administrarse por vía IM en dosis de 100-200 µg, aunque se han utilizado dosis tan altas como 1-1.5 mg. La liberación de LH después de administrar GnRH es de corta duración (2-4 h). Las vacas con quistes foliculares tratados con GnRH desarrollan cuerpos amarillos activos en más de 90 a 95% de los casos. Debe tomarse en cuenta que 100 µg de GnRH equivalen terapéuticamente a 10 000 UI de gonadotropina coriónica humana por vía intramuscular. También se acostumbra la rotura manual del quiste folicular, pero no se considera una práctica adecuada.

Quistes luteínicos

Clínicamente, los quistes foliculares y luteínicos son difíciles de diferenciar entre sí, ya que ambos producen signos de ninfomanía o anestro, por lo que son tratados en forma similar. En quistes luteínicos, se puede usar $PGF_{2\alpha}$ en dosis de 30 mg por vía IM o 500 mg de cloprostenol. La enucleación manual se utiliza con reserva debido a las hemorragias y adherencias consecuentes. Es preferible no usarla.

Vaca repetidora

En esta circunstancia, están incluidos varios factores que afectan la fecundación, por ejemplo la detección deficiente de calores (sobre todo la hora de inicio del calor), lo que ocasiona que la vaca sea servida fuera de tiempo, con envejecimiento de uno de los gametos; otro factor es el retardo en la ovulación por un problema endocrino. Este trastorno se puede controlar aplicando 1 000 a 2 500 UI de HCG por vía IV o una dosis equivalente de LH o de GnRH. La información más reciente parece indicar que la utilización de GnRH no produce muy buenos resultados en vacas repetidoras.

Otras condiciones que afectan la fecundidad y causan la presentación de vacas repetidoras son inflama-

ciones de oviductos, hidrosálpinx, salpingitis, bursitis ovárica, trastornos uterinos y necrosis del endometrio por oxitetraciclina, por lo que se debe hacer un diagnóstico correcto para instituir el tratamiento adecuado.

Aborto

Existen muchas causas de aborto, en las cuales participan factores infecciosos (bacterias, hongos, protozoarios, virus, clamidias), genéticos, nutricios, tóxicos, factores desconocidos y estados febriles; por tanto, estos casos sólo se pueden tratar atacando las causas específicas.

Prevención

Cuando se trata de deficiencia hormonal, el aborto puede prevenirse aplicando P_4 de larga duración en aceite inyectable en dosis de 500 mg/vaca/día, o en forma de depósito para liberación lenta a razón de 500 mg cada 10 días.

Inducción

El aborto o terminación de la preñez con la subsiguiente expulsión del feto y sus membranas se puede lograr rompiendo manualmente la vesícula amniótica o decapitando al feto. En terneras, el aborto es factible administrando dietilestilbestrol de depósito en dosis de 100, 125 y 150 mg por vía IM durante los meses 5, 6 y 7 de preñez, respectivamente, y el aborto ocurre entre los meses 5 y 10 en 90% de los casos. Sin embargo, no se recomienda el uso de estrógenos para estos fines pues se ha sugerido que inducen infertilidad temporal y, en ocasiones, permanente.

Otra forma es la regresión del cuerpo amarillo con $PGF_{2\alpha}$ en cualquier etapa de la gestación, así como el empleo de corticosteroides como flumetasona o dexametasona (cuadro 50-1). El tiempo en el que se aplican los tratamientos es vital para el éxito de la intervención.

Inducción del parto

Durante las últimas tres semanas de gestación puede inducirse el parto aplicando 20 a 30 mg de trimetilacetato de dexametasona por vía IM; el parto ocurre sin complicaciones 48 a 72 h después de la inyección. Sin embargo, se ha informado de la retención de membranas placentarias en la inducción del parto con glucocorticoides, y es quizá mejor usar análogos de $PGF_{2\alpha}$.

Superovulación

Se logra inducir la superovulación aplicando 1 600 a 2 400 UI de PMSG en 5 ml de SSF por vía IM, ya sea que se apliquen el día 16 para coincidir con la autoluteólisis, o bien entre los días 9 y 12, y se administran 25 a 30 mg de cloprostenol 40 a 48 h después. Para inducir la ovulación, se administran 25 mg de hormona luteinizante en forma pura, o bien de 1 000 a 10 000 UI de HGG, ambos por vía intramuscular.

Cuadro 50-1. Dosis de los fármacos hormonales utilizados para inducir aborto en la vaca

Hormona	Dosis y vía	Tiempo de eficiencia durante la gestación (días)
Oxitocina	100-200 UI, IM	360-390
Prostaglandina $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$)	0.15 mg, IM	5-150
Tiaprost	25 mg, IM	5-150
Cloprostenol	500 mg, IM	5-150
Fenprostaleno	1 mg, SC	5-150
Dexametasona	25 mg, IM	275-285
Dexametasona + PGF		
Tiaprost + dexametasona	25 mg + 25 mg, IM	370-390
Cloprostenol + dexametasona	375 mg + 10 mg, IM 500 mg + 25 mg, IM	370-390 370-390
Dietilestilbestrol	40-80 mg, IM 150 mg, IM	5-150 5-150
Valerato, benzoato o cipionato de estradiol	4-8 mg, IM 10-20 mg, IM	5-150 5-150

IM= intramuscular, SC= subcutánea.
Adaptado de Thomas, 1997.

Criptorquidia y monorquidia

Se pueden administrar hormonas gonadotrópicas durante la etapa previa a la pubertad, y algunas veces esta terapéutica provoca el descenso de los testículos. Los animales con criptorquidia deben ser castrados ya que se trata de un defecto congénito, e igualmente, aquéllos con monorquidia no deben ser utilizados en los programas de reproducción pues esta característica es altamente heredable. Sin embargo, no se ha demostrado cuál es el mecanismo hormonal implicado, pero se sabe que la anormalidad es de origen androgénico. Se corre el riesgo de alterar el correcto desarrollo hormonal del animal, especialmente si se considera que estos tratamientos se administran antes de la pubertad.

Reducción de la libido

Aunque no existe un tratamiento confiable, se logra aumentar el apetito sexual en los sementales cansados administrando 250 mg de testosterona en forma farmacéutica sostenida. Sin embargo, al producir una retroacción excesiva del hipotálamo, la testosterona causa el efecto de "regulación descendente" *(down-regulation)*, lo que reduce la liberación de GnRH e inhibe la salida de LH y FSH, anulando así el estímulo a las células de Leydig y Sertoli, respectivamente. Esto bloquea la producción de testosterona endógena y, por tanto, provoca la posterior supresión del proceso de espermatogénesis testicular. Empíricamente se ha utilizado ácido glutámico, aunque no se ha evaluado el resultado de modo experimental, y es preferible prescribir descanso y buena alimentación. Es mejor proporcionar HCG que testosterona. El uso de estos productos androgénicos se ha relacionado con necrosis hepática y algunos tipos de cáncer.

Problemas reproductivos en caballos

En el cuadro 50-2 se presentan las hormonas más utilizadas por el veterinario en el tratamiento de trastornos endocrinos en equinos.

Aborto

En la yegua, el aborto se considera una de las causas de infertilidad más importantes. Puede ocurrir como muerte embrionaria temprana o como a lo largo de toda la gestación. Cuando el aborto no se debe a causas infecciosas, traumáticas o de gestación gemelar, puede suponerse que existe un desequilibrio hormonal e instituirse el tratamiento específico.

1. La terapéutica usual es la aplicación de 250 a 500 mg de P_4 de eliminación lenta con intervalos de 10, 14 o 30 días, lo cual complementa la P_4 proveniente del cuerpo amarillo.
2. Se ha informado también de la aplicación de 500 mg de P_4 en aceite por día.

Ambos tratamientos pueden iniciarse a partir del día 45 de gestación y prolongarse hasta el día 120, o incluso hasta término. Estos tratamientos permiten mantener un valor sanguíneo de P_4 de 6 a 8 mg/ml hasta que

Cuadro 50-2. Hormonas más utilizadas por el veterinario en el tratamiento de trastornos endocrinos en equinos

Hormona	Dosis* y vía de administración	Vía media plasmática aproximada de la hormona natural
P_4		22 a 36 min
Estradiol	Vaca: 6 µg/kg IM Perra: 10 µg cada 3 días por vía IM (4 aplicaciones)	40 a 60 min
PMSG	1 000 a 10 000 UI/animal IM según el efecto	26 h
HCG	1 000 a 10 000 UI/animal IM, según el efecto deseado	8 a 12 h
$PGF_{2\alpha}$	500 mg 5 µg IM 7.5 µg IV 0.450 µg	20 min. Se elimina por completo en 6-8 h
GnRH	40 a 100 µg IM	Unos cuantos minutos
Oxitocina	40 a 60 UI, IM e IV por venoclisis	20 a 40 min

*El intervalo de dosificación dependerá del tratamiento y se describe en el texto.

PMSG = gonadotropina plasmática de la yegua preñada; HCG = gonadotropina coriónica humana; GnRH = hormona liberadora de gonadotropina; IV = vía intravenosa; IM = vía intramuscular.

la placenta inicie su producción de progesterona. Sin embargo, en la mayor parte de los casos es difícil establecer si el tratamiento dio resultado o si la preñez no representaba un problema, a menos que se disponga de radioinmunoensayo para cotejar los valores plasmáticos de progesterona.

En otros casos, lo que se requiere es provocar el aborto. Son muchas las posibles causas por las que se desea que la yegua no lleve su gestación a término. En estos casos, la administración de $PGF_{2\alpha}$ en dosis de 2.5 a 5 mg/yegua de 500 kg o una dosis equivalente de alguno de sus análogos (fenprostaleno o cloprostenol) en dosis única o repetida a las 12 h causa el aborto en 38 a 39 h después de la primera inyección. Cuando se administra $PGF_{2\alpha}$ entre los días 80 y 300 de gestación, se requerirán tres a cuatro inyecciones. Cuando hay errores del apareamiento o en yeguas servidas 12-72 h antes de la consulta, se prevendrá la gestación administrando nuevamente prostaglandinas.

Por otro lado, existen otros métodos no hormonales utilizados durante los primeros tres meses de gestación. Éstos incluyen dilatación manual del cuello uterino e infusión de 100 a 500 ml de solución salina estéril, o bien una solución diluida de lugol o aceite yodado. Estos procedimientos causan el aborto entre tres y 10 días después de la terapéutica.

Inducción del parto

Se recomienda inducir el parto en gestaciones prolongadas de más de 365 días, inercia uterina, prevención de daños durante el parto mediante una supervisión veterinaria planeada y para evitar roturas del tendón prepúbico, así como en casos de hidroalantoides o edema ventral intenso. La inducción del parto no debe realizarse sino hasta que el feto esté completamente maduro (320 a 330 días) y se pueda asegurar su supervivencia, verificando que exista relajación cervical y perineal adecuada, además de producción de calostro. Existen diferentes procedimientos, entre los que se encuentran:

a) Unas 12 h antes de la inducción, se verifica que el cuello uterino esté dilatado aproximadamente 3 cm (dos dedos); de no ser así, se aplican 15 mg de dietilestilbestrol por vía IM y el parto se inicia en menos de 1 h. Puede administrarse oxitocina a razón de 20 UI primero, seguidas de 10 UI 1 h después, si no ha ocurrido el parto. Algunos autores sostienen que no se requiere de estrógenos para inducir el parto y que sólo se logra con oxitocina.
b) También se han obtenido resultados favorables con la administración de 500 g de fenprostaleno por vía IM, más 250 mg por vía intracervical media hora después de la primera aplicación. Se ha usado $PGF_{2\alpha}$ (2-2.5 mg/yegua) intracervicalmente para ayudar a la dilatación cervical. El parto se inicia unas 4 h después de la primera inyección. Es importante que el médico veterinario supervise al animal durante la hora que sigue a la administración del análogo de $PGF_{2\alpha}$, pues en ocasiones se presenta disnea por broncoconstricción, hipotensión grave y dolor abdominal agudo. En estos casos, se recomienda administrar aminofilina en aerosol y adrenalina a razón de 4-8 mg/animal. Es común observar sudación intensa; el dolor abdominal es pasajero.
c) Otra forma de inducir el parto consiste en aplicar 10 a 100 mg de dexametasona por vía IM durante tres a cuatro días a partir del día 320 de gestación. En estas condiciones, el parto ocurre tres a cuatro días después, aunque los resultados no son muy satisfactorios. Algunas complicaciones debidas a la inducción del parto con glucocorticoides incluyen separación prematura de la placenta antes del parto, distocia, retención placentaria, nacimiento de productos débiles, inmunosupresión del potrillo y supresión de la lactación en la madre.

Anestro

Se logra diagnosticar gestación mediante ultrasonido a los 18-21 días del servicio y por palpación rectal a los 45 a 60 días. Si no existen signos positivos de gestación al examen rectal, se utiliza algún agente luteolítico con buenos resultados para iniciar la ciclicidad, excepto en yeguas pura sangre.

Anestro verdadero

Este término se refiere al anestro estacional o profundo de invierno por el que atraviesa la yegua en forma fisiológica, debido a su característica reproductiva estacional. Se han ideado muchos métodos para hacer ciclar a las yeguas durante el inicio del año, pero los resultados han sido poco satisfactorios.

Se ha informado que las yeguas en anestro profundo de invierno reaccionan al tratamiento con 10 mg de estradiol y muestran un calor anovulatorio a las 3-6 h de la aplicación del estrógeno.

Otro tratamiento se basa en el uso combinado de GnRH y progesterona administrando la GnRH los días 1, 2, 11, 12, 21, 22 y 23 (día 1 = inicio del tratamiento) y la progesterona del día 5 al 16. Al utilizar este tratamiento se corre el riesgo de originar ovulaciones múltiples en 25% de los casos, que dan lugar a 1 o 2% de gestaciones gemelares, que por lo general no son viables, ya que los productos son abortados o mueren poco después del parto.

Para la inducción del estro se han combinado tratamientos con PMSG y manipulación de factores ambientales, como el incremento de las horas-luz al día mediante iluminación artificial al final del invierno y

al inicio de la primavera. Por lo general, el ciclo de luz debe ser de 15 o más horas al día; se recomienda que el incremento en las horas-luz sea súbito. A la fecha, este último método es el que ha resultado más eficaz, sobre todo cuando se combinan con pastoreo y administración de GnRH y PMSG. No se ha determinado con exactitud si son los tratamientos o el ambiente, o ambos, los que transmiten los impulsos adecuados para que las yeguas ciclen.

En algunas yeguas, el cuerpo amarillo sigue siendo funcional sin razón aparente; en otras, el diestro se prolonga después de la fecundación y se presenta la muerte embrionaria temprana (antes de 36 días). En el primer caso se recomienda el tratamiento con $PGF_{2\alpha}$, o bien se infunde en el útero solución salina estéril con o sin antibiótico. Estos tratamientos inducen la presentación del estro en tres a cuatro días y la ovulación en siete a 10 días después de la terapéutica. También se sabe que son útiles dosis múltiples de 10 mg de $PGF_{2\alpha}$ diariamente durante tres días, y se informa que las yeguas entran en celo a los seis días de iniciado el tratamiento.

Anestro por estro silencioso

En este caso no se recomienda la terapéutica hormonal, ya que es característico de yeguas muy obesas, con inhibiciones psicógenas, o que estén atravesando por la fase transicional de una temporada a otra. En estas yeguas, se manifiestan todos los cambios fisiológicos en los órganos genitales característicos del estro, incluyendo el crecimiento folicular y la ovulación (excepto en las que se encuentran en la fase transicional), la hiperemia genital activa y la secreción del moco cervical y vaginal. Sin embargo, no muestran comportamiento externo de estro. Estos animales pueden ser controlados por palpación rectal, siguiendo el crecimiento folicular para predecir la ovulación, aunque se pueden intensificar los signos externos de estro administrando 1 mg de estradiol o combinando estradiol más FSH durante el proestro.

En los casos en que hubo muerte embrionaria después del día 30-40, cuando las capas endometriales ya son capaces de producir PMSG, las yeguas no regresan al estro sino hasta aproximadamente el día 120 después de la fecundación. Estas hembras no reaccionan a ningún tratamiento hormonal durante ese lapso. Ningún tratamiento luteolítico es eficaz durante los primeros cinco días posteriores a la ovulación.

Ovulación inducida

Debido a que en la yegua no se puede establecer el tiempo de la ovulación de manera precisa a causa de la variación en la duración del estro y en virtud de que la ovulación ocurre erráticamente un día antes del final del celo, el empleo de hormonas para inducir la ovulación es una práctica útil que por fortuna ha dado resultados excelentes que permiten predecir el tiempo óptimo de la monta.

La aplicación de HCG en dosis de 2 000 UI/animal por vía IM provoca la ovulación en 90% de los casos en 48 h, y si se administran 3 000 UI la ovulación se realiza en 24 h. Otros autores informan que en 75% de los casos se presenta la ovulación en un lapso de 48 h. Otro enfoque es el uso de 2 000 a 3 000 UI de HCG por vía IV o IM en el tercer día del estro; en tal caso, la ovulación ocurre en un lapso de 24 a 72 h después de la aplicación por vía IM o SC de 2 500 a 10 000 UI durante el estro. Estos tratamientos son eficaces siempre y cuando exista un folículo maduro.

Ovulación tardía

Este trastorno posiblemente se deba a efectos estacionales o alteraciones fisiológicas; para superarlo puede ser de gran ayuda el control por palpación rectal o la administración de 2 000 UI de gonadotropina coriónica humana por vía IM para generar la ovulación en 24 a 48 h, con buenos índices de fertilidad.

Inducción del crecimiento folicular

Se ha intentado inducir el crecimiento de folículos en las yeguas utilizando FSH o PMSG, pero los resultados son muy dudosos y la mayoría de las yeguas tratadas no regresan al estro sino hasta después de un periodo prolongado, que puede durar 10 a 120 días o más.

Otro tratamiento para hacer crecer folículos consiste en administrar GnRH y PMSG. La aplicación de esta técnica se limita a la transferencia de blastocistos, lo que aún no constituye una práctica común en esta especie. Se ha intentado inducir el crecimiento folicular con gonadotropina coriónica y PMSG, con resultados muy variables.

Sincronización del ciclo estrual

El incremento de las horas-luz del día es la señal principal para iniciar la actividad reproductiva; por tanto, se pueden llevar a cabo variaciones en la duración del fotoperiodo para sincronizar a las yeguas dentro de la temporada de cruzas. Sin embargo, el manejo y las instalaciones requeridas para esta práctica la hacen difícil de aplicar, además de que los resultados son variables. No hay duda de que en las yeguas cíclicas la señal para iniciar el crecimiento folicular por liberación de GnRH es la terminación de la secreción de P_4 por el cuerpo amarillo. Por tanto, la $PGF_{2\alpha}$ origina el cese de la producción de P_4 cuando se administra por vía IV, IM, o SC después del día 6 de ocurrida la ovulación, lo que

origina que las yeguas entren en celo tres a cuatro días después del tratamiento.

Para sincronizar a las yeguas que atraviesan por la fase transicional y muestran calores largos o no presentan calor, se ha recomendado la administración de P_4 en dosis de 1-5 mg/kg/5 días por vía IM. Ese tratamiento bloquea la liberación de GnRH; al terminar la terapéutica con P_4, concluye dicho bloqueo, se incrementa la liberación de GnRH y gonadotropinas hipofisarias y, por tanto, hay un celo más manifiesto y ovulatorio.

Tratamiento posparto

Durante el periodo posparto pueden presentarse diferentes estados que requieran de ayuda hormonal, como retención de placenta, prolapso uterino o traumatismo uterino posparto, o para fomentar la eliminación de loquios y la involución uterina. Todas estas condiciones pueden ser tratadas con la administración de 40 a 60 UI de oxitocina por vía IM, y será necesario incrementar la dosis a medida que avanza el periodo posparto.

Para aumentar el tono uterino, se recomienda también la administración de borogluconato de calcio por venoclisis. Este procedimiento se utiliza también para promover la involución uterina y facilitar la eliminación de loquios, acompañando al borogluconato de calcio con otro ecbólico, por ejemplo ergonovina a razón de 10-20 mg/animal. De cualquier forma se debe valorar la integridad del cuello uterino y la reacción uterina a fin de evitar el prolapso de este órgano.

Diagnóstico de criptorquidia

La prueba para diagnosticar si existe tejido testicular dentro de la cavidad abdominal cuando hay una anamnesis incompleta del animal se basa en la administración de HCG y la cuantificación de los valores de testosterona después de administrar dicha gonadotropina.

El tratamiento consiste en 10 000 a 12 000 UI de HCG por vía IV; posteriormente se toman muestras sanguíneas a intervalos de 15 min; previamente, por cuatro a cinco veces se habrán tomado una o dos muestras de sangre para comparar. El incremento del valor de testosterona plasmática indica que existe tejido testicular en el paciente. Otra forma de diagnóstico es la medición del total de estrógenos; los valores mayores de 10 pg/ml indican la presencia de tejido testicular. No se aconseja la terapéutica hormonal de este trastorno, pues tiene alta heredabilidad, aunque en casos especiales se pueden administrar dos dosis de 2 000 UI de PMSG a intervalos de tres a cuatro días, y tres días después, 250 mg de testosterona de acción rápida. Este tratamiento puede causar descenso de los testículos, siempre y cuando se trate de potros hasta de ocho meses de edad.

Problemas reproductivos en ovejas

Anestro

El anestro se considera una etapa normal del ciclo estrual en las ovejas, debido a su carácter cíclico estacional; lo que se pretende al tratar el anestro es iniciar la actividad ovárica fuera de temporada de empadre.

Se han obtenido resultados favorables con la administración de 40 mg de acetato de flurogestona durante 12-16 días, seguidos de la administración de 400 a 800 UI de PMSG 24 h después de la última aplicación del progestágeno. La progesterona también puede administrarse por VO, en implante o en esponja vaginal. La mayoría de las ovejas tratadas entran en celo dentro de las 36 h siguientes a la aplicación de progesterona. Se ha demostrado que disminuye el porcentaje de estros si no se administra la PMSG.

Otra técnica es la administración de PG. Si se emplean 15 mg en el día 9 del ciclo, se tendrá 86% de calores dos o tres días después. Utilizando una doble inyección de 125 mg de cloprostenol en los días 10 y 15, respectivamente, se practica la inseminación 64 a 70 h después de la última inyección. Este tratamiento funciona cuando hay cuerpo amarillo presente.

Superovulación

Se deben proporcionar 500 a 2 000 UI de PMSG. Otra posibilidad es la administración de extracto de lóbulo anterior de la hipófisis de caballo durante tres días a partir del día 12 del ciclo aplicando:

- 1er día 60 mg
- 2do día 90 mg
- 3er día 135 mg

Se menciona que con esta dosificación se producen cuatro a 11 ovulaciones.

Parto o posparto

La oxitocina es de gran valor durante un parto lento en dosis de 5 a 10 UI por vía IM. También lo es durante el posparto para promover la involución uterina y expulsión de loquios.

Inducción del parto

A partir del día 144 de la gestación, el parto se puede inducir con glucocorticoides; p. ej., 8-20 mg de dexametasona por oveja o las dosis correspondientes de algún

otro corticosteroide desencadenan el parto después de 42 horas.

Se han usado 3 ml de carbamilcolina por vía SC para disminuir el tiempo requerido de parto después del primer lechón expulsado.

Problemas reproductivos en cabras

Metritis

Puede ser benéfico el uso de 0.5 a 1 mg de cipionato de estradiol por vía IM, por su influencia sobre el riego del endometrio y la abertura del cuello uterino.

Hidrómetra

Normalmente se relaciona con seudogestación. El propósito del tratamiento es ayudar a involucionar el útero, aplicando de 0.5 a 1 mg de $PGF_{2\alpha}$ cada 12 horas.

Quistes foliculares

Los quistes foliculares en cabras reaccionan bien a la administración de HCG en dosis de 250 a 1 000 UI por vía IV o IM, así como con tratamientos de 10 mg/día/12 a 18 días de progesterona por vía IM o en implantes subcutáneos. No se han demostrado los beneficios de la LH o de la GnRH respecto de este problema.

Problemas reproductivos en cerdos

Infertilidad estacional

Aunque es un fenómeno poco conocido, se ha observado que en ocasiones las cerdas entran en una etapa infértil desde agosto a octubre; se ha intentado la terapéutica con buenos resultados. La administración de 500 UI de PMSG sola o combinada con 250 UI de HCG el día del destete o un día después induce 90% de calores sincronizados fértiles.

Sincronización de partos

La inyección por vía IM de 10-20 mg de $PGF_{2\alpha}$ el día 112-114 de gestación induce al parto en más o menos 28 h. Esto es de particular importancia para lograr una mejor supervisión de los partos y para dar una mejor atención a la camada, concentrando la atención del personal en el momento esperado del parto.

Se puede lograr la inducción de partos prematuros con la aplicación de dexametasona, y éstos se presentan en un promedio de 109 días, aunque el empleo de este fármaco, oxitocina y estrógenos es de poco valor en el cerdo.

Problemas reproductivos en perros

Hiperplasia vaginal

Esta alteración puede prevenirse administrando P_4 para suprimir la influencia estrogénica; la aplicación tópica de algún corticosteroide con antibióticos es de mucha ayuda en el tratamiento, pero se observa recurrencia en los estros siguientes. La hiperplasia quística vaginal es ocasionada por P_4. Una teoría es que el útero va sufriendo hiperplasia en cada estro no gestante y que el efecto prolongado de la progesterona favorece la aparición de piometra. Sin embargo, es posible que intervengan otros factores no determinados. Se calcula que 4-5% de las perras desarrollarán piometra en su vida. No existe tratamiento hormonal exitoso, aunque se han administrado $PGF_{2\alpha}$ o análogos. Los efectos colaterales son diversos e incluyen midriasis, vómito, defecación, micción, intranquilidad y vocalización; la eficacia es muy baja. La dosis de cloprostenol es de 1-2 µg/kg cada 24 horas.

Vaginitis no infecciosas

En hembras prepúberes, la vaginitis no bacteriana se trata aplicando 0.5-1 mg/kg de estilbestrol en forma de depósito por vía IM sin exceder la dosis total de 25 mg, pues estos esteroides son muy tóxicos para las perras. Si hay infecciones concomitantes, habrán de utilizarse antimicrobianos.

La vaginitis prepuberal no infecciosa desaparecerá al presentarse el primer estro. La administración de cualquier hormona en un animal prepúber, que aún no ha desarrollado su mecanismo hormonal normal, producirá trastornos en la presentación de la pubertad y tendrá consecuencias en su vida reproductiva luego de presentar estros irregulares.

Descarga posparto prolongada

La terapéutica médica de esta condición se basa en el uso de oxitocina (5-10 UI cada 20-40 min por vía IV o IM) o ergonovina (0.1 mg/perra), minimizando la descarga del aparato genital.

Mastitis

Lo importante es suprimir la producción de leche y administrar la terapéutica antibacteriana adecuada, así

como suministrar diuréticos o reducir el consumo de agua. Se ha logrado suprimir la producción de prolactina administrando pequeñas dosis de estrógenos, p. ej., 0.5 mg/kg de dietilestilbestrol, sin exceder de 25 mg en total/1-2 días por vía IM junto con metiltestosterona (5 a 30 mg/día/4 días) o un implante de fenilpropionato de testosterona con 50 mg para 60 a 70 días. Otro tratamiento eficaz y con menos efectos colaterales se basa en la administración de bromocriptina (inhibidor de la secreción de prolactina) en dosis de 0.2-0.3 mg/perra/día, teniendo cuidado de las reacciones GI.

Anticoncepción

Los métodos utilizados para prevenir la gestación han contemplado tanto a las hembras como a los machos. Una forma anticonceptiva ideal sería aquella que fuera reversible en un momento dado. En las hembras, se logra retardar el estro durante 12 a 36 meses administrando acetato de delmadinona. Cuando se proporciona acetato de megestrol durante el anestro en dosis de 0.5 mg/kg diariamente por 32 días, o durante el proestro en dosis de 2 mg/kg/día/8 días, se logra interrumpir el ciclo estrual. Sin embargo, ninguno de los tratamientos hormonales existentes en el mercado es 100% seguro contra el riesgo de desarrollar piómetra.

En perros, se induce la supresión inmunitaria reversible de la espermatogénesis administrando 33 mg de LH de bovino en 12 aplicaciones durante un periodo de 90 a 100 días.

Interrupción de la gestación

Si las perras han sido fecundadas por machos de diferente raza y no se desea que la hembra lleve a cabo la gestación, se puede impedir la implantación embrionaria. Como ésta no ocurre sino hasta los 18 a 21 días, se puede aplicar antes de este lapso 2 mg/kg de dietilestilbestrol en una sola inyección (no debe sobrepasarse la dosis total de 25 mg), o bien cipionato de estradiol en dosis de 1.0 mg/10 kg. Es raro que se requiera de una segunda inyección. Otros esquemas más recientes se detallan enseguida:

- *Cabergolina*: administrar 5-15 μg/kg/día/10 días por VO al inicio de la gestación o antes del día 40. Esta terapia se alterna con alfaprostol (o se adiciona con éste) en dosis de 10 μg/kg/5 días por vía intramuscular.
- *Cloprostenol*: administrar 2.5 μg/kg/1-2 días por vía IM, seguidos de 5 μg/kg/día/10 días de cabergolina. Se puede proporcionar bromocriptina a razón de 30 μg/kg/tid por VO. Si las perras se trataron entre los días 22 y 28 de gestación, el éxito del procedimiento es de 90 por ciento.
- *Dexametasona*: puede administrarse a los 28-51 días de gestación en dosis de 0.2 mg/kg/5 días; posteriormente se disminuye la dosis a 0.16 mg/kg/3 días y 0.02 mg/kg por 3 días adicionales. Se presentan los efectos colaterales clásicos de los esteroides, pero son reversibles. Se ha informado del 100% de reabsorciones o abortos.
- *Dexametasona*: otro protocolo es administrar este esteroide dos veces al día por 7-8 días, incrementando la dosis 0.1-0.2 mg/kg los primeros dos días, luego 0.2 mg/kg del día 3 al 5 y finalmente dosis decrecientes adicionales de 0.16 a 0.02 mg/kg. La eficacia es de 100 por ciento.

Inducción del estro

a) Las gonadotropinas placentarias son más deseables por su vida media biológica más larga. Se aplican 200-600 UI de PMSG y 100-300 UI de HCG, dependiendo de la talla del animal, en inyecciones separadas por vía SC el mismo día. La inflamación de la vulva y la descarga hemorrágica aparecen cuatro a cinco días después del tratamiento. En caso de que la perra no entre en proestro, se puede repetir la terapéutica cinco a siete días después del primer tratamiento.

b) La inducción del estro con PMSG en dosis de 50-200 UI con uno a cuatro días de intervalo resulta en un proestro más corto de lo que normalmente presenta esa perra en particular. Debe cruzarse en cuanto sea receptiva, y se le administra HCG al momento de la cruza.

Sin embargo, todos estos tratamientos siguen en etapa experimental y sus resultados no han sido repetibles ni son recomendables.

Agalactia

No hay tratamiento eficaz para la agalactia, pero se mencionan los siguientes tratamientos:

a) Cuando la hembra ha desarrollado la glándula mamaria pero no hay secreción de leche después del parto, puede administrarse oxitocina para originar la contracción de las células mioepiteliales y forzar la leche hacia los conductos galactóforos.

b) Si la glándula mamaria no ha tenido un desarrollo adecuado a lo largo de la gestación, se puede promover el desarrollo de los conductos mediante estrógenos y el de los alvéolos mamarios utilizando 0.2 mg/kg de P_4, aunque los resultados no han sido tan favorables.

Criptorquidia

Se han informado algunos resultados aplicando cuatro inyecciones de 24 a 100 UI de HCG divididas en un periodo de dos semanas antes de los ocho meses de edad. Los tratamientos más prolongados han fallado debido a la formación de anticuerpos contra la HCG y su efecto neutralizante ulterior. La alta heredabilidad de la criptorquidia hace necesario sugerir al dueño que no se trate al animal y que evite la reproducción, incluso recurriendo a la castración. No se conoce con certeza qué factores intervienen en el descenso de los testículos, y administrar hormonas a un animal prepúber le produce más problemas.

Parte X

Fármacos que influyen en el equilibrio de líquidos y electrólitos

51

Terapia de líquidos y electrólitos

Este capítulo comprende:

Conceptos generales

En los animales los líquidos corporales pueden estudiarse suponiéndolos separados en dos compartimientos: el intracelular, que representa 48-50% del peso del individuo, y el extracelular, que constituye 20 a 30% del peso corporal y a su vez se divide en los espacios plasmático (4-6% del peso corporal) e intersticial (4-16% del peso corporal). En el cuadro 51-1 se presenta la distribución aproximada de los líquidos en los principales compartimientos corporales.

Para poder llevar a cabo una terapia de líquidos y electrólitos adecuada, es necesario conocer algunos términos que se utilizan comúnmente en esta área y de los cuales se hace una breve descripción:

Electrólitos: partículas cargadas que actúan como conductores eléctricos y que se encuentran en solución.

Mol: un mol de una sustancia es su peso molecular expresado en gramos, y su milésima parte es un milimol; p. ej.:

Peso molecular de la glucosa = 180 g; por lo tanto 1 mol de glucosa = 180 g, y 1 milimol = 180 mg.

Miliequivalente (meq): Es un concepto que en términos prácticos puede definirse como el peso molecular de una sustancia ionizada dividido entre su valencia, la cual es determinada por los elementos que intervienen en su composición.

Ósmosis: se refiere al movimiento de solvente (por lo general agua) a través de una membrana selectiva y que se da de un compartimiento de mayor concentración a uno de menor.

Presión osmótica: es la fuerza que lleva el agua a través de una membrana selectiva desde el compartimiento con mayor concentración hacia otro en que ésta es menor. La fuerza de la presión osmótica es determinada por la cantidad de partículas del lado en que existe mayor concentración de éstas.

Presión oncótica: es la presión que ejercen las proteínas sobre la pared de los vasos sanguíneos al retener el agua que se encuentra cercana a ellas (se opone a la extracción de agua).

Presión hidrostática: es la fuerza que ejerce el líquido intraplasmático sobre las paredes vasculares en su intento de salir de los vasos sanguíneos.

Efecto de Gibbs-Donnan: este efecto se ejemplifica así: supongamos que en un compartimiento tenemos líquido en el que se encuentran iones (p. ej., Cl^- y Na^+) junto con grandes solutos que no se difunden, como las proteínas, las cuales se encuentran cargadas negativamente; estas proteínas no atraviesan la membrana y tienden a atraer iones cargados positivamente como el Na^+ y repelen los que tienen carga negativa, como el Cl^-.

Osmolaridad: se refiere al número total de partículas con actividad osmótica disueltas en una solución; se expresa por unidad de volumen total de la solución (moles/L de suero).

Los electrólitos del líquido extracelular y del líquido intracelular difieren en tipo y cantidad; p. ej., en el primero, el principal catión es Na^+ y los principales aniones son Cl^- y HCO_3^-, mientras que en el segundo, los principales cationes son K^+ y Mg^{2+}, y los aniones son fosfatos orgánicos y proteínas (cuadro 51-2). Esta distribución tiende a mantenerse inalterada mediante sistemas de transporte activo que mantiene el Na^+ extracelular y el K^+ intracelular.

Dinámica de los líquidos corporales

Para mantener un equilibrio osmótico, el agua se desplaza del espacio celular al extracelular. El plasma circula rápidamente por los vasos sanguíneos, separado del líquido intersticial por el endotelio vascular. El líquido intersticial baña las membranas celulares; al aumento anormal del volumen de dicho líquido se le conoce como *edema*.

Con base en los conceptos anteriores, el endotelio vascular proporciona una barrera selectiva permeable

Cuadro 51-1. Distribución aproximada de los líquidos en los principales compartimientos corporales expresados en porcentaje (%) del peso corporal y como media de valores absolutos en un perro adulto de 20 kg

		Agua total corporal			
Osmolaridad (mosm/kg H_2O)		**Agua intracelular (30-40% del peso corporal)**	**Agua extracelular (20% del peso corporal)**		
			16%	4%	1-3%
	300		Intersticial	0.8	
	200		3.2 L	plasma	Transcelular
		6-8 L			
	100				
	0				

Cuadro 51-2. Concentración (mosm/L) de cationes y aniones en líquidos corporales			
Cationes	**Intracelular**	**Plasmática**	**Intersticial**
Na+	10	144	137
K+	141	5	4.7
Mg^{2+}	31	1.5	1.4
Ca^{2+}	0	2.5	2.4
Aniones	**Plasmática**	**Intersticial**	**Intracelular**
Cl^-	107	113	4
HCO_3^-	27	28	10
HPO_4^{2-}	2	2	11
SO_4^{2-}	0.5	0.5	1.0
Proteínas	1.2	0.2	4
Lactato	1.2	1.2	1.5

entre el espacio plasmático y el líquido intersticial. La membrana basal capilar es altamente permeable al agua y a los pequeños solutos, aunque impermeable a las proteínas plasmáticas. La retención intravascular de proteínas da por resultado un mayor incremento de la presión osmótica en el espacio plasmático que en el intersticial, debido al *efecto de Gibbs-Donnan.* A esta pequeña diferencia en osmolaridad se le conoce como presión oncótica plasmática, y las fuerzas implicadas en el movimiento de líquidos entre el espacio plasmático y el intersticial a través de la pared capilar se denominan *fuerzas de Starling.* La dinámica del agua en el animal depende del ingreso y egreso de ésta en el organismo.

Ingreso de líquidos

El agua ingresa al organismo por vía oral (bebidas y alimentos) y otra parte proviene del metabolismo; en general 13 ml/100 calorías de energía metabolizable o 5 ml/kg/día. En el cuadro 51-3 se presenta una relación entre el peso de un animal, su superficie corporal y el requerimiento mínimo de agua en mililitros. En términos generales se puede decir que se requieren 80 ml/kg/día de ingresos de agua en adultos y hasta 120 ml/kg/día en animales jóvenes.

Egreso de líquidos

El agua se elimina principalmente por la orina de manera proporcional con lo ingerido; en condiciones normales el volumen de orina varía entre especies en un rango de 2-25 ml/kg de peso. La segunda vía de eliminación son las heces. Contienen 55-80% de agua, de modo que la cantidad que se eliminaría por esta vía sería de 500-800 ml/kg/día. Existen además las pérdidas insensibles, las cuales se dan por la respiración y la sudación. Por estas vías se pierden 15-30 ml/kg de peso diariamente, de modo que como se puede apreciar constituyen mecanismos muy importantes en la pérdida de líquidos.

Pérdidas patológicas

Las pérdidas anormales se presentan en casos de diabetes insípida, diabetes sacarina, exposición prolongada al sol, vómito, diarrea, secuestro por torsión, vólvulo, quemaduras, hemorragias y ejercicio extenuante.

Una pérdida de líquido de más de 5% de peso corporal se puede compensar con el simple ingreso de agua por VO. Indudablemente, la sola ingestión de agua puede corregir un problema de deshidratación, sobre todo si no es grave y se ha eliminado la causa. Sin embargo, es evidente que existe un delicado equilibrio entre los ingresos y los egresos, por lo que una situación patológica inducirá un rápido desequilibrio hídrico y electrolítico, no siempre fácil de corregir. Por ejemplo, se puede perder

Cuadro 51-3. Requerimientos de agua en función de superficie corporal y peso

Peso (kg)	Área (m^2)	Agua de mantenimiento (ml/día)
1	0.10	160
2	0.16	250
3	0.2	320
6	0.3	500
10	0.5	700
20	0.8	1 300
30	1.0	1 700
50	1.5	2 400
100	2.2	3 500
400	5.5	8 800
500	6.4	10 000

agua de uno de los compartimientos de manera aguda; tal es el caso de la diarrea, en la que el tubo gastrointestinal pierde grandes cantidades de líquido que provienen del espacio extracelular. En el cuadro 51-4 se presentan las pérdidas de líquidos y electrólitos por algunas causas comunes y se hacen indicaciones prácticas para el tratamiento con líquidos y electrólitos. En el cuadro 51-5 se enumeran las manifestaciones clínicas de la deshidratación en el hemograma y la química sanguínea. La correlación clínica entre el porcentaje de deshidratación y los signos clínicos se resume en el cuadro 51-6.

Principios básicos de la terapia de líquidos

El fin que se persigue con la terapéutica de líquidos es restablecer el volumen y la composición de los líquidos corporales a la normalidad, y una vez que se logra, mantener el balance del líquido externo y de electrólitos, para que el ingreso de líquidos durante la terapéutica sea equivalente a las pérdidas.

Se requiere una evaluación cuidadosa del paciente para establecer con precisión la naturaleza y el grado de desequilibrio de líquidos antes del tratamiento, lo cual incluye:

- Examen físico.
- Historia clínica, que provee información útil acerca del consumo de alimento y agua, pérdidas gastrointestinales por vómito y diarrea, volumen de orina, ejercicio, exposición al calor, traumatismos, hemorragias, sudación, fiebre, etcétera.
- Pruebas de laboratorio, que pueden establecer o definir la naturaleza y grado de desequilibrio, para el seguimiento y la corroboración de la eficacia de la terapéutica. Las pruebas más usuales son volumen del paquete

Cuadro 51-4. Algunas causas de deshidratación, sus valores electrolíticos y su tratamiento en perros de aproximadamente 20 kg de peso

Causas	Déficit aproximado de agua (L)	Na^+ (mmol)	K^+ (mmol)	Alteraciones hematológicas y electrolíticas	Líquido requerido
Diarrea leve	0.8-1.2	60	32	Ht↓, K↑	0.4-0.6 L Solución de Hartmann, solución de Ringer con lactato cada 3 g de KCl vía IV
Diarrea grave	2-2.25	200	80	Ht↓,PPT↓ Na↓, K↓ HCO_3↓	0.8-1.0 L Solución de Hartmann y Normosol R + 0.2 L solución salina fisiológica + 3 g KCl + 0.2 L plasma o expansores plasmáticos + 0.10 L $NaHCO_3$ al 5% por vía IV
Falta de agua por un día	0.2-0.8*	8-40*	12-32*	PPT↑, Na↑, Cl↓, HCO_3↓	0.1-0.3 L agua por VO con 0.5 g NaCl y 0.7 g KCl
Falta de agua por tres días	0.6-2*	30-160*	24-80*	PPT↑, Na↑, Cl↓, HCO_3↓	0.2-0.5 L Solución de Hartmann, solución de Ringer, Normosol + 0.3 L dextrosa al 5% por vía IV y 0.5 L agua por VO con 4 g KCl y 3 g NaCl
Secuestro de líquidos por obstrucción intestinal	0.2-2	8-60	12-34	Ht↑, PPT↑ HCO_3↓	0.5-1.6 L Solución de Hartmann o Normosol o solución de Ringer + 0.1 a 0.2 $NaHCO_3$ al 5% por vía IV + 0.3 L agua oral con 1.5 de KCl. Plasma o expansores, sólo si es necesario
Ejercicio intenso y rápido	0.08-0.4*	8-40*	4-20*	Ht↑, PPT↑ Na↑, K↑ HCO_3↓	0.1 a 0.5 L agua por VO + 0.5 g KCl
Ejercicio intenso y prolongado	0.8-2*	80-200*	40-100*	Ht↑, PPT↑ K↓, Cl↓	0.5-1.0 L Solución de Hartmann, solución de Ringer, etc., por vía IV o 0.8 a 2 L agua por VO cada 10 g NaCl y 8 g KCl

* Valores en climas extremadamente cálidos; ↑ = aumenta; Ht = hematócrito; ↓ = disminuye; PPT = proteína plasmática total.

Cuadro 51-5. Manifestaciones clínicas de deshidratación en el hemograma y la química sanguínea

Parámetro	Aumento	Disminución
Hematócrito (valor normal 45%)	Deshidratación extracelular Esplenocontracción	Hiperhidratación extracelular Anemia
Proteínas plasmáticas totales (valor normal 65-70 g/L)	Deshidratación extracelular Mieloma	Hiperhidratación extracelular Caquexia, enteropatía, insuficiencia hepática, etc.
Urea plasmática (valor normal 5-7 mmol/L)	Deshidratación extracelular, IRA, IRC, catabolismo proteínico, etc.	Hiperhidratación extracelular, insuficiencia hepática, etc.
Natremia (valor normal 140 meq/L)	Hipernatremia Deshidratación intracelular	Hiponatremia Hiperhidratación extracelular
Caliemia (valor normal 100 meq/L)	Hipercaliemia (± acidosis metabólica)	Hipocaliemia (± alcalosis metabólica)
Cloremia (valor normal 25 meq/L)	Hipercloremia (acidosis metabólica)	Hipocloremia (alcalosis metabólica)
Reserva alcalina (valor normal 25 meq/L)	Alcalosis metabólica (o acidosis respiratoria)	Acidosis metabólica (o alcalosis respiratoria)

celular, proteínas plasmáticas totales, densidad específica de la orina, nitrógeno ureico sanguíneo, glucosa sanguínea, electrocardiograma y química sanguínea. La concentración plasmática de Na^+ y K^+ en el animal se determina fácilmente mediante este tipo de análisis.

Los principales líquidos de administración parenteral se dividen en soluciones coloidales, electrolíticas (cristaloides) y dextrosa al 5% en agua. En el cuadro 51-7 se presenta una relación de las soluciones IV de líquidos y electrólitos más usadas en clínica. La administración de las soluciones listadas debe basarse en un conocimiento de sus efectos en determinadas situaciones. Por ejemplo, si se administra una solución isotónica (NaCl 0.89%) por vía IV se tiende a creer que se está hidratando correctamente al animal, y sin embargo, sólo se expandirá el compartimiento extracelular con un mínimo de flujo al espacio celular. Esto genera falla de hidratación celular y rápida excreción del volumen excesivo ubicado en plasma e intersticio. Algo menos acentuado sucede si se administra solución de Hartmann, dado su contenido de K^+, que al ingresar a la célula fomenta la entrada de agua al espacio. Por esto, es imprescindible revisar el concepto de equilibrio electrolítico y no sólo el hídrico. En el cuadro 51-8 se enumeran las soluciones especiales para suplementar electrólitos parenterales. En seguida se presentan observaciones pertinentes sobre algunas de las soluciones.

Solución salina fisiológica

Puede producir hipocaliemia (hipopotasemia) e hipercloremia. Tiende a ocasionar acidosis metabólica por dilución de sistemas amortiguadores. Se prefiere combinarla con: acetato, gluconato o directamente bicarbonato de sodio.

Soluciones poliiónicas

Son útiles si hay pérdida electrolítica. En general se busca que su composición electrolítica sea similar a la del plasma. Sólo son eficaces en caso de desequilibrio electrolítico; si no hay desequilibrio, se prefiere agua con 5% de dextrosa.

Cuadro 51-6. Signos clínicos relacionados con la pérdida de peso-agua (%)

Porcentaje de pérdida de peso corporal por deshidratación	Síntomas
5	Deshidratación mínima, perceptible por el clínico al detectar la disminución de la elasticidad cutánea
7 a 8%	Boca seca, piel reseca e inelástica, enrojecimiento de membranas
10 a 12	Signos aumentados (los mismos). Posible choque
15 a 18	Choque y muerte

Cuadro 51-7. Soluciones hidroelectrolíticas más utilizadas (mmol)

Solución	Na^+	K^+	Ca^{2+}	Mg^{2+}	Cl^-	Glucosa	HCO_3	Lactato	Acetato	Gluconato	Propionato
Salina, 0.9	154				154						
Dextrosa al 5%						278					
Hartmann	131	5	2		112			28			
Ringer con lactato	130	4	3		109			28			
Normosol R	140	5		1.5	98				27	23	
Normosol M	40	13		3	40	278			16		
Electrolítica	137	5	3	3	95				27		23
Contra acidosis	137	20			97		60				
Bicarbonato de Na^+, 59	600						600				
Dilusol R	140	5		1.5	98				27	23	

Soluciones con bicarbonato

Las soluciones de Ringer y de Hartmann sólo corrigen acidosis leves (en el cuadro 51-9 se ilustra el modo de calcular la acidosis mediante un ejemplo en becerros). Para una acidosis franca se debe aplicar bicarbonato de sodio ($NaHCO_3$). Las soluciones de éste son útiles en choque, cólico, choque diabético y otras condiciones que impliquen acidosis metabólica (cuadro 51-10). Si se determina la concentración de bicarbonato en el paciente (lo que se denomina "exceso de base") se obtiene el dato de sus requerimientos; por ejemplo:

$$\text{Requerimiento de } NaHCO_3 = F \times \text{peso en kg} \times \text{déficit (meq/L)}$$

donde F = 0.6 para adultos y 0.3 para cachorros, becerros, potros, etcétera.

El mínimo de bicarbonato (exceso de base) aceptable en plasma es de 22 meq/L. Por ejemplo, si un perro de 15 kg tiene valores de 12 meq/L, entonces su déficit es 22 meq/L – 12 meq/L = 10 meq/L. De este modo:

Cuadro 51-8. Soluciones especiales para suplementar líquidos parenterales

Electrólitos	Concentración (ml)
KCl_2	2 meq K^+
Gluconato de calcio al 10%	0.465 meq Ca^{2+}
$CaCl_2$ al 10%	1.36 meq Ca^{2+}
$NaHCO_3$ al 5%	0.59 meq HCO_3^-
$NaHCO_3$ al 8.4%	1 meq HCO_3^-

$$\text{Requerimiento de } NaHCO_3 = 0.6 \times 15 \text{ kg} \times 10 \text{ meq/L} = 90 \text{ meq/L}$$

Por tanto, el perro de 15 kg con acidosis equivalente a 12 meq/L de HCO_3^- en sangre requiere 90 ml de una solución de $NaHCO_3$ con 1 meq/L para compensar dicha acidosis. Si no se tienen las instalaciones de laboratorio, 1 meq/L será suficiente para iniciar la terapéutica. La gran mayoría de las presentaciones comerciales de bicarbonato contienen 10 meq de $NaHCO_3$/10 ml. En este caso se utilizarían 90 ml de soluciones comerciales con dicha concentración, pero el veterinario debe leer cuidadosamente las instrucciones de cada proveedor de $NaHCO_3$.

El tratamiento se debe administrar lentamente pues puede inducir hipernatremia, con el potencial de derivar en paro cardiaco. Por ello, se recomienda utilizar KCl_2 si la descompensación es intensa, p. ej., en un becerro diarreico y con estrés calórico en el que se ha presentado una notable hipocaliemia y pérdida general de K^+. Si se administra $NaHCO_3$ durante la anestesia se puede generar un exceso de CO_2 con el subsecuente aumento de la acidosis si hay hipoventilación. En becerros, potros y aun perros, es conveniente administrar pequeñas dosis de leche a lo largo del día. Esto compensa una posible alcalosis por sobredosis de bicarbonato y brinda energía al animal. No se recomienda leche + bicarbonato, pues el medio es hiperosmolar y fomenta la diarrea.

Reemplazo de potasio

Es difícil reponer potasio por vía IV, pues no llega del espacio extracelular al celular con la rapidez requerida. Se recomienda la administración de KCl_2 por VO a razón de 1.5 g/3 veces al día en casos leves de diarrea o estrés calórico. La pérdida de K^+ es común en diarreas crónicas o en caso de mal uso de algunos diuréticos (tiazidas,

Cuadro 51-9. Cómo calcular la acidosis clínicamente (ejemplo en becerros)

Signo	Calificación	Interpretación
Succión	0	Fuerte
	1	Débil/coordinada
	2	Desordenada/débil
	3	Ausente
Evitación de golpe	0	Instantánea
	1	Lenta
	2	Ausente
Sensibilidad a pellizco lumbar	0	Espasmo cutáneo y se vuelve
	1	Sólo espasmo
	2	Ausente
Capacidad para levantarse a un pinchazo	0	Posible
	2	Incapaz
Temperatura bucal	0	Normal
	1	Fresca
	2	Fría
Temperatura de patas	0	Normal
	1	Fresca
	2	Fría

Calificación = 2-5 =15-20 mmol/L de DfB; 6-8 = 20-25 mmol/L de DfB; ≥9 = 25-30 mmol/L de DfB.

furosemida) y en particular en becerros expuestos a calor y humedad.

Expansores del volumen plasmático

Son útiles en choque hemorrágico, deshidrataciones agudas, hipoproteinemia, etcétera. Dextrano (Macrodex), polivinilpirrolidona (PVP, povidona) y ficol al 5 a 10% mejoran el tono cardiovascular de manera inmediata, aunque su administración repetida puede originar sensibilización inmunitaria. También se puede usar plasma (congelado a –20°C) previa descongelación.

Tipos de soluciones

En el mercado existe una gran variedad de soluciones para utilizarse en fluidoterapias para la reposición de

Cuadro 51-10. Causas de acidosis metabólica y respiratoria

Causas de acidosis metabólica	Causas de acidosis respiratoria
Comunes: - Cetosis - Toxemia de la preñez - Choque hipovolémico - Diarrea aguda - Cólico con estrangulación intestinal - Peritonitis - Uroperitoneo (rotura de la vejiga) - Ejercicio demandante que requiere de la ruta anaerobia de la respiración celular	Comunes: - Enfermedad pulmonar primaria (obstrucción de vías respiratorias altas, edema maligno, neumonía por aspiración, neumonía, pleuroneumonía, neumotórax) - Depresión del centro respiratorio en el SNC - Anestesia general con ventilación incorrecta o con fármacos (opiáceos, anestésicos, tranquilizantes) - Enfermedades del SNA
Poco comunes: - Falla renal - Acidosis tubular renal - Toxicosis por salicilatos - Toxicosis por metanol - Toxicosis por paraldehídos - Toxicosis por etilenglicol	Poco comunes: - Disminución del gasto cardiaco - Debilidad o disfunción muscular (tétanos, botulismo, miastenia e hipocaliemia grave) - Síndrome de disfunción respiratoria neonatal

líquidos y electrólitos. En el cuadro 51-11 se presenta la composición de algunas soluciones de uso común. En función de su distribución, las soluciones utilizadas en fluidoterapia pueden clasificarse en 1) cristaloides y 2) coloidales.

Soluciones cristaloides

Son aquellas soluciones que contienen electrólitos o azúcares (o ambos) disueltos en agua en diferentes proporciones y que pueden ser hipotónicas, hipertónicas o isotónicas respecto al plasma. Su capacidad de expander el volumen se relaciona con la concentración de Na^+ de cada solución, y es este Na^+ el que provoca un gradiente osmótico entre los compartimientos extravascular e intravascular.

Soluciones hipotónicas

Consisten fundamentalmente en agua isotónica con glucosa para evitar fenómenos de lisis hemática. Sólo 8% del volumen perfundido permanece en la circulación, ya que la glucosa entra a formar parte del metabolismo general, que genera CO_2 y H_2O. Su actividad osmótica en el espacio extracelular dura escaso tiempo. Debido a la mínima o incluso nula presencia de Na^+ en estas soluciones, su administración queda prácticamente limitada a tratamientos de alteraciones electrolíticas (hipernatremia), otros estados de deshidratación hipertónica y cuando se sospecha la presencia de hipoglucemia. Sin embargo, en pacientes ya hidratados (como los becerros durante un proceso diarreico o después de éste) se puede administrar glucosa al 5% para proveer algo de energía. Se considera que un becerro requiere al día por lo menos 2 500 kcal. Esto sólo se logra con la aplicación de glucosa al 50% en un paciente bien hidratado (1 g de glucosa = 4 kcal) y algunos litros de glucosa al 5% para que se provea de energía y agua a nivel intracelular.

Soluciones cristaloides

Dentro de este grupo las que se emplean habitualmente son las soluciones salina fisiológica (NaCl al 0.9%), de Ringer con lactato y de Hartmann, que contienen electrólitos en concentración similar al suero sanguíneo y lactato como buffer.

Solución salina fisiológica al 0.89-0.9% (suero fisiológico)

Ésta es la sustancia cristaloide estándar. Es levemente hipertónica respecto al líquido extracelular y tiene pH ácido. La relación de concentración de sodio [Na^+] y de cloro [Cl^-], que es 1/1 en el suero fisiológico, es favorable para el Na^+ respecto al Cl^- (3/2) en el líquido extracelular ($Na^+ > Cl^-$). Contiene 9 g de NaCl o 154 meq de Cl^- y 154 meq de Na^+ en 1 L de H_2O, con osmolaridad de 308 mosm/litro.

Indicaciones

La normalización del déficit de la volemia es posible con la solución salina normal, aceptando la necesidad de grandes cantidades, debido a la libre difusión entre el espacio vascular e intersticial de esta solución. Después de la infusión de 1 L de suero salino, sólo 20-30% del líquido infundido permanecerá en el espacio vascular después de 2 h; el resto se difundirá principalmente al espacio intersticial y un mínimo o nada al espacio celular. Como norma general se acepta que se necesita administrar entre tres y cuatro veces el volumen perdido en plasma para lograr la reposición de los parámetros hemodinámicos deseados.

Estas soluciones cristaloides no producen una dilución excesiva de factores de coagulación, plaquetas y proteínas, pero en deficiencias graves se puede producir hipoalbuminemia, con el consecuente descenso de la

Cuadro 51-11. Composición de algunas soluciones

	Composición (meq/L)								
Solución	**Na^+**	**Cl^-**	**K^+**	**Ca^{2+}**	**Mg^{2+}**	**Lactato**	**pH**	**Tonicidad con plasma**	**Osmolaridad (mosm/L)**
Glucosada 5%	0	0	0	0	0	0	5.0	Isotónica	253
Salina 0.9%	154	154	0	0	0	0	5.7	Isotónica	308
Normosol	140	98	5	0	3	0	7.4	Isotónica	295
Ringer con lactato	130	109	4	3	0	28	6.7	Isotónica	273
Salina 3%	513	513	0	0	0	0	5.8	Hipertónica	1 026
Salina 7.5%	1 283	1 283	0	0	0	0	5.7	Hipertónica	2 567
Hartmann	130	109	4	6.5		28	3	Isotónica	272

presión coloidosmótica capilar y la posibilidad de inducir edema. Si se perfunden cantidades excesivas de solución de NaCl, el excedente de Cl^- del líquido extracelular desplaza los bicarbonatos, con el resultado de acidosis hiperclorémica. Por ello, esta solución está indicada en la alcalosis hipoclorémica y en hipocloremias en general, como las causadas por choque y quemaduras extensas. También se administra para corregir los volúmenes extracelulares, y provoca la retención de sal y agua en el líquido extracelular.

Soluciones de Ringer con lactato y de Hartmann

La mayoría de las soluciones cristaloides son acidóticas, y por tanto pueden empeorar la acidosis tisular que se presenta durante la hipoperfusión de los tejidos ante cualquier agresión. Sin embargo, la solución de Ringer con lactato y la de Hartmann contienen 45-50 meq/L de Cl^- menos que el suero fisiológico, por lo que causan sólo hipercloremia transitoria y menos a menudo acidosis. Son de elección en los casos en que se deben administrar cantidades masivas de soluciones cristaloides. Podría decirse que son soluciones electrolíticas "balanceadas", en las que parte del Na^+ de la solución salina isotónica es reemplazada por Ca^{2+} y K^+.

La solución de Ringer con lactato y la solución de Hartmann contienen por litro proporciones iónicas muy parecidas a las del plasma; no obstante no deben utilizarse para diluir paquetes globulares pues se genera hemólisis intensa. Las proporciones de electrólitos en estas soluciones suponen una osmolaridad de 273-315 mosm/L, que si se combinan con glucosa al 5% asciende a 525-530 meq/L. El efecto de volumen que se consigue es muy similar al de la solución fisiológica normal. Las soluciones de Hartmann y de Ringer con lactato contienen una mezcla de D-lactato y L-lactato. La forma L-lactato es la más fisiológica, y es metabolizada por la lactodeshidrogenasa, mientras que la forma D-lactato lo es por la D-α-deshidrogenasa.

Cinética

Un daño hepatocelular o una menor perfusión hepática, en combinación con un componente hipóxico, disminuirían la depuración de lactato y por consiguiente generarían un riesgo remoto pero real de daño cerebral. Las infusiones de Ringer con lactato y de Hartmann contienen 28-30 meq de buffer por litro de solución, que es transformado primero en piruvato y posteriormente en bicarbonato durante su metabolismo. La vida media del lactato plasmático es de más o menos 20 min, pero puede incrementarse a 4 o 6 h en pacientes en choque (hipoperfusión tisular).

Solución salina hipertónica (NaCl al 7.2%, 2 400 mosm)

Las soluciones hipertónicas e hiperosmolares han comenzado a ser más utilizadas como agentes expansores de volumen en la reanimación y rehidratación de vacas con mastitis coliforme, metritis tóxica, colibacilosis, septicemia neonatal, neumonías y hemorragias. Ciertos trabajos demuestran que el NaCl es superior al acetato o al bicarbonato de Na^+ en estas situaciones. Por otro lado, el volumen requerido para conseguir efectos similares es menor con solución salina hipertónica que si se utiliza solución fisiológica normal, isotónica.

Dinámica

Entre los efectos beneficiosos de la solución salina hipertónica, además del aumento de la presión arterial, están decremento de las resistencias vasculares sistémicas y aumento del índice cardiaco y del flujo esplénico.

El mecanismo de acción se debe principal y fundamentalmente a incremento de la concentración de Na^+ y aumento de la osmolaridad al infundir el suero hipertónico en el espacio extracelular (compartimiento vascular). Así, el primer efecto de las soluciones hipertónicas sería el relleno vascular. Habría un movimiento de agua del espacio intersticial y/o el intracelular hacia el compartimiento intravascular. Por cada ml que se administra ingresan al espacio vascular 3 ml. Recientemente se ha demostrado que el paso de agua sería en realidad desde los glóbulos rojos y células endoteliales hacia el plasma, lo que mejoraría la perfusión tisular por decremento de las resistencias capilares. Una vez infundida la solución hipertónica, el equilibrio hidrosalino entre los distintos compartimientos se produce de manera progresiva y el efecto osmótico también va desapareciendo de manera gradual.

Otros efectos de la solución hipertónica son la producción de hipernatremia (155-160 mmol/L) y de hiperosmolaridad (310-325 mosm/L). Experimentalmente, en estudios realizados en bovinos en que se compararon la solución de Ringer con lactato y la salina hipertónica, se encontró que no hay ninguna diferencia entre ambas en cuanto a circulación venosa pulmonar y agua intrapulmonar.

La solución hipertónica al 7.2% se ha usado con éxito en bovinos y caballos, pero deben observarse las siguientes precauciones:

- Usar catéteres largos (si hay extravasación se genera necrosis)
- Administrar 1 L en no menos de 5 min ni más de 10 min
- Se puede repetir a los 30 min
- Se debe contar con agua de bebida inmediatamente después de la administración, pues el animal tomará grandes volúmenes, del orden de 35 L/vaca

Cuadro 51-12. Solución hipertónica de White (1996) con alcalinizante

Sal	Concentración (g/L)	Concentración (mosm/L)
NaCl	42.7	730
$NaHCO_3$	23.7	282
KCl	2.3	30.9

- Si no hay reflejo de beber, se deben aplicar 20-25 L por sonda, cuando mucho en 5 minutos

Una solución hipertónica no corrige la acidosis, incluso la incrementa, por lo que debe atenderse este rubro con HCO_3^- o con solución de White con alcalinizante (cuadro 51-12) o con la de Duppe y col. (1993) (cuadro 51-13).

Para corregir aún más el compartimiento plasmático se ha sugerido el uso de la siguiente solución: 2 400 mosm de NaCl + dextrano al 6% a razón de 5 ml/kg de peso. No deben administrarse soluciones hipertónicas en pacientes con hipernatremia, hipercaliemia o cuando no se ha corregido la hemorragia.

Soluciones con comportamiento similar al del agua

Estas soluciones se clasifican en glucídicas isotónicas o glucosalinas isotónicas.

Solución glucosada al 5%

Es una solución isotónica (275-300 mosmol/L) de glucosa, cuyas dos indicaciones principales son rehidratación en las deshidrataciones hipertónicas (por sudación o por falta de ingestión de líquidos) y como agente aportador de energía.

Cinética

La glucosa se metaboliza en el organismo, permitiendo que el agua se distribuya a través de todos los compartimientos del organismo, diluyendo los electrólitos y disminuyendo la presión osmótica del compartimiento extracelular. Además, el desequilibrio entre las presiones osmóticas de los compartimientos extracelular e intracelular se compensa por el paso de agua a la célula. En condiciones normales, los osmorreceptores sensibles al descenso de la presión osmótica inhiben la secreción de hormona antidiurética, y la sobrecarga de líquido se compensa por un aumento de la diuresis.

Indicaciones

El suero glucosado al 5% proporciona además un aporte calórico nada despreciable. Cada litro de solución glucosada al 5% aporta 50 g de glucosa, que equivalen a 200 kcal. Este aporte calórico reduce el catabolismo proteínico y actúa por otra parte como protector hepático y como material de combustible de los tejidos del organismo más necesitados (SNC y miocardio).

Las indicaciones principales de las soluciones isotónicas de glucosa al 5% son la nutrición parenteral en enfermos con imposibilidad de aporte oral y estados de deshidratación intracelular y extracelular como los que se producen en casos de vómito, diarrea, fístulas intestinales, biliares y pancreáticas, estenosis pilórica, hemorragias, choque, sudación profusa, hiperventilación, poliurias, diabetes insípida y con alteraciones del metabolismo de carbohidratos que requieren de la administración de agua y glucosa.

Entre las contraindicaciones principales tenemos aquellas situaciones que puedan conducir a un cuadro grave de intoxicación acuosa por una sobrecarga desmesurada de solución glucosada. En caso de deshidratación crónica, la gran concentración de estos solutos en los eritrocitos y células gliales puede generar una

Cuadro 51-13. Solución hipertónica de Duppe y col. (1993) con alcalinizante

Sal	Concentración (g/L)	Concentración (mosm/L)
NaCl	10	250
$NaHCO_3$	21	172
KCl	1	13.4
Dextrosa anhidra	132	733
Citrato trisódico	3.4	12

entrada desmesurada de agua al compartimiento celular del SNC y provocan edema con signos nerviosos que en ocasiones causan la muerte. Esto también se puede observar en enfermos de síndrome de Addison, en los cuales se puede provocar una crisis por edema celular e intoxicación acuosa.

Soluciones glucosadas al 10, 20 y 40%

Las soluciones de glucosa al 10, 20 y 40% son hipertónicas, y al igual que la solución de glucosa isotónica, una vez metabolizadas generan energía y se transforman en agua. A su vez, y debido a que moviliza Na^+ desde la célula al espacio extracelular y K^+ en sentido opuesto, se puede considerar a la glucosa un proveedor indirecto de K^+ a la célula.

Indicaciones

La indicación más importante de las soluciones de glucosa hipertónica es el tratamiento del colapso circulatorio y de los edemas cerebral y pulmonar, porque la glucosa produciría una deshidratación celular al atraer agua hacia el espacio vascular; algo similar sucede a nivel pulmonar.

Otro efecto sería una acción protectora de la célula hepática, ya que ofrece una reserva de glucógeno al hígado y una acción tónico-cardiaca, por su efecto sobre la nutrición de la fibra miocárdica. Su principal indicación es como aporte energético, ya que pueden reducir la cetosis y el catabolismo proteínico en aquellos pacientes con imposibilidad de recibir alimentación oral. Las contraindicaciones principales serían el coma addisoniano y la diabetes.

Soluciones glucosalinas isotónicas

Las soluciones glucosalinas (314 mosm/L) son eficaces como hidratantes y para cubrir la demanda de agua y electrólitos. Cada litro de infusión de suero glucosalino aporta 35 g de glucosa (140 kcal), 60 meq de Na^+ y 60 meq de cloro.

Soluciones alcalinizantes

Estas soluciones se utilizan en aquellas circunstancias en que exista o se produzca una acidosis metabólica. El bicarbonato sódico fue el primer compuesto que se utilizó como tampón y ya se ha detallado su uso. Las soluciones de uso más habitual para casos hiperagudos son las de HCO_3 1 M (1 M, "uno molar" = 8.4%) y HCO_3 1/6 M (1.4%); esta última, con osmolaridad semejante a la del plasma, es la más empleada en general y su posología se realiza en función del déficit de bases y del peso del paciente.

Soluciones coloidales

Contienen partículas en suspensión de alto peso molecular que no atraviesan las membranas capilares, de modo que son capaces de aumentar la presión osmótica plasmática y retener agua en el espacio intravascular. Así, las soluciones coloidales incrementan la presión oncótica y la eficacia del movimiento de líquidos desde el compartimiento intersticial al compartimiento plasmático deficiente. Se les conoce como agentes expansores plasmáticos. Producen efectos hemodinámicos más rápidos y sostenidos que las soluciones cristaloides, al tiempo que precisan menos volumen, aunque su costo es mayor. Las características que debe poseer una solución coloidal son:

1. Capacidad de mantener la presión osmótica coloidal durante algunas horas
2. Ausencia de otras acciones farmacológicas
3. Ausencia de efectos antigénicos, alergénicos o pirogénicos
4. Ausencia de interferencias con la tipificación o compatibilización de la sangre
5. Estabilidad durante periodos prolongados de almacenamiento y bajo amplias variaciones de temperatura ambiente
6. Facilidad de esterilización
7. Características de viscosidad adecuadas para la infusión

Las soluciones coloidales se clasifican en naturales y artificiales.

Soluciones coloidales naturales. Albúmina

La albúmina se produce en el hígado y es responsable de alrededor de 70-80% de la presión oncótica del plasma, por lo que constituye un coloide eficaz. Su peso molecular oscila entre 66 300 y 66 900 Da. Su síntesis es estimulada por cortisol y hormonas tiroideas, mientras que su producción disminuye cuando aumenta la presión oncótica del plasma. La concentración sérica normal en suero se correlaciona con el estado nutricional del sujeto. Si disminuyera la concentración de albúmina en el espacio intravascular, la albúmina del intersticio pasaría al espacio vascular a través de los canales linfáticos o bien por reflujo transcapilar.

La capacidad de retener agua que tiene la albúmina es determinada tanto por su cantidad como por la pérdida de volumen plasmático que se haya producido. Un gramo de albúmina incrementa el volumen plasmático aproximadamente en 18 ml; y 100 ml de albúmina al

25% elevan el volumen plasmático alrededor de 465 ± 47 ml, comparado con los 194 ± 18 ml que aumenta tras la administración de 1 L de solución de Ringer con lactato.

La albúmina disponible comercialmente se encuentra al 5 y 25% en soluciones de suero salino con acetiltrifosfanato de sodio y caprilato de sodio como estabilizadores, con pH de 6.9 y presiones oncóticas coloidales de 20 y 70 mmHg respectivamente. Los contenidos y propiedades fisiológicas de la albúmina y otras soluciones coloidales se encuentran en el cuadro 51-14.

La albúmina se obtiene de plasma de la especie que se requiera, y en algunos países se utiliza la placenta humana. Las soluciones de albúmina se esterilizan mediante pasteurización a 60°C durante 10 h, lo cual es eficaz para destruir los virus de la inmunodeficiencia humana y de la hepatitis B. Sin embargo, pueden ser portadoras de pirógenos e infecciones bacterianas por contaminación de las soluciones.

Cinética

La albúmina administrada se distribuye completamente dentro del espacio intravascular en 2 min y tiene vida media aproximada de 4-16 h. El 90% de la albúmina administrada permanece en el plasma 2 h tras la administración, para posteriormente equilibrarse entre los espacios intravascular y extravascular durante 7-10 días. Un 75% de la albúmina comienza a desaparecer del plasma en dos días. Su catabolismo ocurre en tubo digestivo, riñones y sistema fagocítico.

Indicaciones

Entre los posibles beneficios que puede aportar la albúmina está su capacidad de hacer disminuir los edemas, mejorando la presión oncótica vascular. Estudios recientes han demostrado que la albúmina también es capaz de disminuir los radicales libres que circulan por el plasma.

Efectos adversos

Las soluciones de albúmina contienen citrato, por lo que pueden unirse al calcio sérico y causar con ello disfunción ventricular izquierda e incremento del riesgo de insuficiencia renal. Pueden provocar sangrado secundario al decremento de la agregación plaquetaria y a una mayor dilución tanto de plaquetas como de los factores de la coagulación. Sin embargo, la albúmina causa menos cambios en los tiempos de protrombina, parcial de tromboplastina y de coagulación.

Entre las condiciones clínicas que pueden asociarse con decremento de la producción de albúmina en sangre están malnutrición, cirrosis, cirugía, traumatismo, hipotiroidismo y septicemias. La pasteurización de la solución, puede polimerizar la albúmina y crear una macromolécula con capacidad antigénica.

Soluciones coloidales artificiales

Dextranos

Los dextranos son polisacáridos de origen bacteriano producidos por *Leuconostoc mesenteroides.* Tienen presión oncótica adecuada pero no son capaces de transportar oxígeno. Mediante hidrólisis parcial y fraccionamiento de las largas moléculas nativas, el dextrano puede convertirse en polisacáridos de cualquier peso molecular (cuadro 51-15).

En la actualidad se dispone de dos formas de dextrano que difieren en su peso molecular medio: uno con un peso molecular de 40 000 Da (dextrano 40) y otro de 70 000 Da (dextrano 70).

Cuadro 51-14. Composición y propiedades de las soluciones coloidales

		Composición (meq/L)				
Solución	**Volumen (ml)**	**Na^+**	**Cl^-**	**Ca^{2+}**	**pH**	**Tonicidad respecto al plasma**
Albúmina 5%	250, 500	145	145	0	6.9	Isotónica
Albúmina 25%	20, 50, 100	145	145	0	6.9	Hipertónica
Hetastarch 6%	500	154	154	0	5.5	Isotónica
Pentastarch 10%	500	154	154	0	5.0	Isotónica
Dextrano 40 10%	500	0/154	0/154	0	4.5	Isotónica
Dextrano 70 6%	500	0/154	0/154	0	4.5	Isotónica
Dextrano 75 6%	500	0/154	0/154	0	4.5	Isotónica
Gelatinas	500	154	125	0	7.4	Isotónica
Poligelatinas	500	145	145	12	7.3	Isotónica
Oxipoligelatinas	250, 500	154	130	1	7.0	Isotónica

Cuadro 51-15. Características de los dextranos

	Dextrano 40	Dextrano 70
Peso molecular	40 000 Da	70 000 Da
Usos	Choque cardiógeno Choque hemorrágico Choque séptico IAM Flebitis posoperatoria Insuficiencia vascular	
Presentación	En solución de NaCl al 0.9% o de glucosa al 5% (500 ml)	

Cinética. La eliminación de los dextranos se realiza vía renal. La filtración glomerular de dextrano es dependiente del tamaño molecular. De este modo, podemos estimar que a las 6 h de la administración del dextrano 40, alrededor de 60% se ha eliminado por vía renal, frente a un 30% de excreción del dextrano 70. A las 24 h se habrá eliminado 70% del dextrano 40 y 40% del dextrano 70. Otra vía de eliminación es la digestiva por medio de las secreciones intestinales y pancreáticas (10-20% de los dextranos). Por último, una mínima parte se almacena en hígado, bazo y riñones para ser degradada completamente a CO_2 y H_2O bajo la acción de una enzima específica, la 1,6-glucosidasa de dextrano.

Indicaciones. Las soluciones de dextrano son hiperoncóticas y promueven una expansión de volumen del espacio intravascular por medio de la afluencia del líquido intersticial al vascular. Puesto que el volumen intravascular aumenta en mayor proporción que lo que corresponde a la cantidad de líquido infundido, los dextranos pueden considerarse expansores plasmáticos.

Los dextranos también poseen actividad antitrombótica por su acción sobre la hemostasia primaria (disminuyen la agregación plaquetaria) y sobre los factores de la coagulación (facilitan la lisis del trombo). Para evitar un fenómeno de hipoperfusión-isquemia, se recomienda que no se apliquen más de 25 ml/kg de peso de estos expansores plasmáticos. En caso contrario puede generarse choque cardiovascular con liberación de los factores inhibidores del miocardio.

Efectos adversos. Las infusiones concentradas de dextrano de bajo peso molecular atraviesan rápidamente el filtrado glomerular, y pueden incrementar la viscosidad de la orina y producir insuficiencia renal por obstrucción del túbulo; los daños producidos al riñón son reversibles si se rehidrata al sujeto. Otro de los posibles efectos indeseables de los dextranos son reacciones anafilácticas debidas a las IgG e IgM que pueden tener los dextranos. Algunos autores recomiendan la prevención de estas reacciones con una inyección previa de ~15 ml de dextrano de muy bajo peso molecular, que saturaría los sitios de fijación de las Ig sin desencadenar una reacción inmunitaria. No obstante, la incidencia de reacciones de hipersensibilidad ha disminuido, en parte porque las técnicas de preparación de las soluciones han sido mejoradas. Los dextranos también pueden alterar la función del sistema reticuloendotelial y disminuir su respuesta inmunitaria.

Cuando un paciente sea tratado con dextranos se debe tener en cuenta que éstos alteran el resultado de la glucemia medida y pueden alterar el grupo de sangre, ya que su unión a los hematíes modifica sus propiedades dando falsas agregaciones en la determinación del grupo sanguíneo.

Derivados de la gelatina

Las soluciones de gelatina se emplearon originalmente en la Primera Guerra Mundial, debido a su elevada viscosidad y bajo punto de congelación; se han ido transformando hasta llegar a las gelatinas actuales. Son polipéptidos obtenidos por desintegración del colágeno y podemos distinguir tres grupos: 1) oxipoligelatinas, 2) gelatinas fluidas modificadas y 3) gelatinas modificadas con puentes de urea. Las dos últimas se obtienen de colágeno bovino. Estos polipéptidos están formados por 18 aminoácidos que suponen un aporte de nitrógeno de 6.3 g/L de la solución al 3.5%. Poseen un alto contenido de Ca^{2+} (6 mmol/L) y K^+ (5 mmol/L), y son ligeramente hiperoncóticas.

Cinética. Su eliminación es esencialmente renal. A las 4 h de la administración los valores séricos de gelatina modificada son un poco superiores al 40% de la cantidad infundida. Después de 12 h, la cantidad que permanece aún en el espacio vascular es de 27% y a las 48 h se ha eliminado prácticamente toda. Esta alta capacidad de eliminación es lo que permite emplear elevadas cantidades de este coloide. Su capacidad de retener agua es de 14 y 39 ml/g. A fin de obtener una reposición adecuada del volumen intravascular deben administrarse cantidades superiores al déficit plasmático en un 30%. Así, las características principales de este tipo de coloide son eliminación rápida, pero de efecto leve y corto.

Efectos adversos. El efecto tóxico más significante de las gelatinas modificadas es su capacidad de producir reacción anafiláctica (superior a la de los dextranos). Los preparados de gelatina estimulan la liberación de mediadores de reacciones alérgicas como histamina, SRL-A y prostaglandinas. El grado de hipotensión que puede acompañar a este tipo de reacciones se debe a la histamina principalmente. La incidencia de reacciones alérgicas con las gelatinas fluidas modificadas es menor que con las que poseen puentes de urea. Los productos de gelatina nunca se han asociado con daños renales, no interfieren en las determinaciones del grupo sanguíneo y no producen alteraciones de la hemostasia.

Manejo de líquidos

Velocidad y volumen de administración de los líquidos

El concepto actual de capacidad de manejo de volúmenes por el sistema cardiovascular íntegro de un perro permite administrar grandes volúmenes en corto tiempo, incluso hasta 360 ml/kg/h en 1 h sin efectos colaterales, lo cual representa 7 200 ml en 1 h a un perro de 20 kg. En bovinos esto no es posible y se acepta una infusión máxima de 8-10 ml/kg/hora.

La velocidad alta está indicada en choque hipovolémico, pero en otras condiciones la rápida administración da lugar a rápida excreción, sin dar oportunidad a una distribución en el espacio celular, por lo que se prefiere una velocidad más baja. Si se administran más de 500 ml/h de una solución de dextrosa al 5% en perros, se induce diuresis osmótica, pues no se alcanza a utilizar metabólicamente la glucosa.

Temperatura de los líquidos

Si se quiere evitar el gasto de energía que implica llevar la solución administrada de 25 a 37°C, se aconseja inyectar el líquido electrolítico a la temperatura corporal. Independientemente de la vía o del tipo de líquido que se usen, éste debe administrarse a la temperatura del cuerpo. La incidencia de paros cardiacos en seres humanos que reciben transfusiones sanguíneas masivas se reduce de 58 a 7% al calentar la sangre a la temperatura corporal antes de suministrarla. La solución de Ringer con lactato a 10°C aplicada por vía IV a cinco perros con choque hemorrágico provocó la muerte de tres de ellos, mientras que a otros cinco les fue extraída la misma cantidad de sangre y se les administró el equivalente de líquidos, pero calentados a la temperatura corporal antes de usarlos, sin que muriera ningún perro. Los líquidos fríos por vía IV causan disminución de la frecuencia cardiaca, del gasto cardiaco, de la presión arterial y del flujo arterial coronario. El decremento de la temperatura reduce la frecuencia cardiaca por un efecto directo en el nodo sinoauricular. Conforme la temperatura se acerca a un nivel crítico, los marcapasos latentes se liberan y se presentan latidos ectópicos que ocasionan arritmias. En general, se sabe que los líquidos fríos administrados por todas las rutas se absorben mucho más lentamente que cuando se les calienta antes.

Vías de administración

Con base en los lineamientos generales de la terapéutica de líquidos, se prefiere la administración por vía IV, en particular cuando se requiere una expansión rápida del volumen. También se pueden utilizar las vías intraperitoneal y SC, aunque esta última es demasiado lenta en casos de deshidratación grave. El tratamiento VO es útil, siempre y cuando las vías gastrointestinales se encuentren en buenas condiciones de funcionamiento. A continuación se presentan algunas ventajas y desventajas de utilizar cada una de las vías mencionadas.

Vía oral

Entre las ventajas de esta vía se encuentran:

- Se pueden administrar grandes volúmenes rápidamente: más de 80 ml/kg en perros, gatos y cerdos; 10 a 12 ml en el caballo adulto y el doble en los bovinos adultos una sola vez
- Proporciona una entrada de líquido constante, conforme éste se va absorbiendo
- Es la forma más económica de proporcionar líquidos, ya que no se requiere su esterilización
- Es la ruta más segura

Aun ante un posible decremento en la absorción intestinal, los líquidos orales son extremadamente benéficos. Es claro que la VO está contraindicada en los casos de vómito, obstrucción de las vías gastrointestinales altas o desplazamiento de éstas y estados tan agudos o graves que la absorción intestinal no llega a ser lo suficientemente rápida para salvar al animal. En el cuadro 51-16 se presentan dos soluciones para hidratación oral en becerros. Destaca en una de ellas la presencia de glutamina, componente que acelera la recuperación del epitelio GI lesionado y mejora la absorción de glucosa. Las soluciones pueden ser ligeramente hiperosmóticas, pero si se sobrepasa la dosis provocan diarrea.

Vía subcutánea

Es una excelente vía en determinadas condiciones, y los siguientes puntos pueden tomarse como ventajas o des-

Cuadro 51-16. Soluciones con y sin glutamina

Tipo de solución	Sol. oral sin glutamina		Sol. oral con glutamina	
	g/L	mmol/L	g/L	mmol/L
Glucosa	68.1	378	68.1	378
NaCl	2.34	40	3.04	52
Na_3Cit	4.9	16.7	4.9	16.7
NaAc	2.72	20	1.09	8
NaProp	0.96	10	0.96	10
$CaCl_2$	–	–	1.32	9
$MgAc_2$	–	–	1.29	6

ventajas dependiendo de la situación; puede ser utilizada sola o en conjunto con la VO o con la vía intravenosa.

- Se usan solamente líquidos electrolíticos estériles calentados a la temperatura corporal. La glucosa no es un electrólito; sin embargo, las soluciones que contienen 2.5% de glucosa (50% de isotonicidad) pueden administrarse por esta vía.
- Se pueden administrar 80 ml/kg de peso aplicados a razón de un máximo de 10 a 20 ml/kg en un solo lugar.
- La absorción se lleva a cabo en 6-8 h. Si existe vasoconstricción periférica, se disminuye la absorción.

Vía intraperitoneal

Es muy útil para practicar diálisis en pacientes con insuficiencia renal. No es recomendable en la terapéutica de líquidos; puede causar peritonitis, adhesiones y lesiones de órganos internos.

Vía intravenosa

Se emplea cuando es imposible utilizar otras vías. En situaciones graves es la única ruta en la cual los líquidos y electrólitos llegan al cuerpo con la suficiente rapidez para evitar la muerte, por ejemplo en los siguientes casos:

- Cualquier animal moribundo o muy deshidratado
- Condiciones de pérdida excesiva de líquidos, de tal manera que los líquidos administrados por otras vías se pueden absorber muy lentamente
- Choque
- Animales con signos clínicos de valores electrolíticos plasmáticos alterados: hipoglucemias, hipercalcemia o hipocalcemia, hipomagnesemia
- Se pueden administrar soluciones hipertónicas y no electrolíticas, como en los casos de edema e hiperalimentación

Indicaciones

La corrección del déficit de líquidos depende de las circunstancias individuales de cada paciente. Como regla general, en caso de no existir choque se debe administrar aproximadamente 50% del déficit durante las primeras 6-9 h, y el déficit total debe compensarse a las 48 h (cuadro 51-17).

Las principales condiciones que hacen necesaria la terapéutica de líquidos y electrólitos son las siguientes:

- Mantenimiento debido a consumo inadecuado de agua y pérdida ligera de electrólitos
- Pérdidas excesivas insensibles
- Pérdida por vías gastrointestinales altas, por ejemplo vómito y secuestro
- Pérdida por vías gastrointestinales bajas, por ejemplo diarrea
- Choque

Mantenimiento

El mantenimiento se refiere sólo a las necesidades de líquidos y electrólitos del paciente cuando las pérdidas son normales, pero existe un inadecuado consumo de aquéllos. Normalmente, para mantenimiento se requieren 1 700 ml H_2O/m^2 de superficie corporal/día.

Soluciones coloidales, plasma y dextranos sólo se administran por vía IV. Producen un aumento inmediato

Cuadro 51-17. Requerimientos calóricos e hídricos diarios en el perro

Peso corporal (kg)	Kcal totales/día o agua (ml/día)	(ml/kg)	(ml/h)
2	214.4	107	9
4	348.4	87	15
6	462.7	77	19
8	565.9	71	24
10	661.6	66	28
12	751.6	63	31
14	837.3	60	35
16	919.3	57	38
18	998.3	55	42
20	1 074.7	54	45
24	1 221.0	51	51
30	1 427.4	48	59
35	1 590.1	45	66
40	1 745.9	44	73
50	2 041.0	41	85

y sostenido del volumen plasmático, dado que su volumen de distribución es muy limitado y se metabolizan muy lentamente.

Las soluciones electrolíticas se dividen en soluciones para mantenimiento y de reemplazo. Estas últimas proporcionan en promedio 130 a 147 meq/L de Na^+; las de mantenimiento proveen de 44 a 77 meq/L de Na^+. Las soluciones de dextrosa al 5% no contienen sodio.

El anestesista y el cirujano a menudo se preguntan lo siguiente ante un caso de deshidratación:

a) ¿Cuánto volumen ha de administrarse? Éste se determina mediante las siguientes igualdades:

Fórmula 1: ingreso de líquidos = pérdidas por proceso patológico + pérdidas fisiológicas + litros para corregir la deshidratación

Las pérdidas por proceso patológico se determinan así:

A. Vómito constante: añadir 4% de su peso
B. Diarrea grave: añadir 4% de su peso
C. Ejercicio excesivo: se aumentan los valores de pérdidas insensibles. Las pérdidas fisiológicas se pueden calcular por aproximación

Para conocer el valor en litros que se administran en función del porcentaje de deshidratación, se recurre a la siguiente fórmula:

Fórmula 2: Litros por administrar =

$$\frac{\%\ \text{de deshidratación} \times \text{peso del animal}}{100}$$

De tal suerte que si un perro de 20 kg tiene diarrea grave de 10 h y deshidratación de 8%, con base en la fórmula 2:

$$\text{Litros por administrar} = \frac{8 \times 20}{100} = 1.6\ \text{L}$$

y al integrar este valor en la fórmula 1:

$$\text{Ingreso de líquidos} = 0.8 + 1.31 + 1.6 = 3.71\ \text{L}$$

El valor de 3.71 L de ingreso de líquidos debe revisarse si el animal sigue con diarrea. Además, se recomienda dividir el tratamiento en dos o tres administraciones durante 24 horas.

b) ¿Qué tonicidad debe tener el líquido?

Se puede utilizar la siguiente fórmula, tomando en cuenta que desde el punto de vista práctico sólo se pueden considerar los iones Cl^-, HCO_3^- y Na^+:

Fórmula 3: $\text{meq/L } Na^+ = \text{meq /L } Cl^- + \text{meq/L } HCO_3^- + K$

K es una constante con valor de 17 en los perros y que se dedujo a los siguientes valores en sangre:

Fórmula 4: $K = (\text{meq/L } K^+ + \text{meq/L } Ca^{2+} + \text{meq/L } Mg^{2+}) - (PO_4^{3-} + SO_4^{2-} + \text{proteínas ácidas})$

El valor aproximado de meq/L de Na^+ en los animales domésticos y el ser humano es de 144. Por tanto, si la fórmula 3 genera valores superiores, se considera hipertónico al paciente y debe utilizarse una solución isotónica o hipotónica; por el contrario, se utiliza una solución hipertónica en un suero hipotónico de menos de 144 meq/L de Na^+. Es evidente que los valores de Cl^- y HCO_3 se obtienen con análisis en el laboratorio. Si éste entrega los resultados en mg/100 ml, se convierten a meq/L de la siguiente manera:

Fórmula 5: $$\text{meq/L} = \frac{\text{mg/100 ml} \times \text{valencia del ion}}{\text{peso atómico del ion}}$$

Para fines prácticos, las soluciones de líquidos con valores de 290 a 310 mosm/L se consideran isotónicas

c) ¿Qué pH debe tener la solución?

El pH del líquido dependerá en buena medida de la historia clínica del paciente.

1. Si hubo diarrea, se pierden iones alcalinos (HCO_3^-, K^+, Mg^{2+}, Ca^{2+}), y la terapéutica electrolítica debe contemplar sobre todo electrólitos alcalinos como bicarbonatos, lactatos y gluconatos.
2. Si, por el contrario, hubo vómito con pérdida de hidrogeniones y iones cloro, se recomienda la terapéutica de líquidos con soluciones que contengan iones ácidos, como los cloruros.
3. En pérdidas mixtas (ácidos y bases) se determina el pH de la sangre, y el análisis detallado de los iones en plasma permitirá aplicar una terapéutica racional.

En casos de extrema urgencia, se puede usar la solución Hartmann como base para la hidratación dada su similitud con el líquido extracelular. La composición del plasma en lo que se refiere a las sustancias osmóticamente activa es, en promedio, como se indica en el cuadro 51-18.

Dada la gran incidencia de diarrea en becerros, es importante llevar a cabo un análisis de los principales aspectos relacionados con la deshidratación consecuente y la terapéutica electrolítica adecuada. En el cuadro 51-19 se enumeran las diferencias de agua y electrólitos que presentan los becerros sanos y los dia-

Cuadro 51-18. Composición del plasma

Sustancias	Concentración (mosmol/L de plasma)
Na^+	144
K^+	5
Ca^{2+}	2.5
Mg^{2+}	1.5
Cl^-	107
HCO_3^-	27
$H_2PO_4^-$	4
SO_4^{2-}	0.5
Glucosa	5.6
Proteínas	1.2
Urea	4
Otras sustancias orgánicas	3.4
Total	303.7

rreicos. Asimismo, en el cuadro 51-20 se exponen dos formulaciones que se pueden utilizar para la rehidratación oral. Los signos clínicos de la deshidratación en bovinos se presentan en el cuadro 51-21. En estas crías se pueden administrar líquidos y electrólitos cuando la diarrea ha provocado una deshidratación de 5%, pero se deben administrar por VO y SC si la deshidratación es de 7.8%, e IV cuando rebasa estos porcentajes.

El cuadro 51-22 muestra las composiciones de los preparados hidroelectrolíticos más utilizados por vía parenteral.

Independientemente del tipo y cantidad de los líquidos por administrar, éstos deben proporcionarse siempre a la temperatura corporal, ya que los líquidos fríos pueden ocasionar vasoconstricción y reducir así la tasa de absorción, además de la posibilidad de inducir arritmias y aun paro cardiaco.

Cuadro 51-20. Composición (% peso/peso) de tres formulaciones para hidratación oral en becerros con diarrea

	Fórmulas		
Elemento	**1**	**2**	**3**
Dextrosa	67.6	55.7	24.3
Bicarbonato de sodio	–	–	16.3
Glicina	10.3	21.2	46.5
Cloruro de sodio	14.3	11.6	3.6
Sulfato de magnesio	–	0.6	1.0
Ácido cítrico	0.8	–	–
Citrato de potasio	0.2	–	–
Cloruro de potasio	–	–	4.6
Fosfato de potasio	6.8	8.7	–
Fosfato ácido de calcio	–	–	1.7
Gluconato de calcio	–	2.2	–

Circunstancias que ameritan terapia de líquidos

En los siguientes párrafos se exponen algunos casos en que se requiere terapia de líquidos.

Choque hipovolémico y hemorrágico

La solución electrolítica isotónica se administra a animales en choque moderado. La sangre completa o paquete de células están indicados si el volumen del paquete celular se reduce rápidamente a menos de 25 por ciento.

El plasma y los dextranos están indicados si los sólidos totales disminuyen a menos de 4 g/dl. Asimismo, se indica la solución libre de K^+ en caso de hiperazoemia, en particular en oliguria, o si no se puede medir la concentración sérica de K^+. También es útil la solución hipertónica salina (7.5% NaCl), sobre todo si se requieren grandes volúmenes, como en el choque grave.

Cuadro 51-19. Equilibrio de líquidos* y electrólitos** en becerros normales y con diarrea

	Becerros normales	Becerros diarreicos
Agua total	+ 22.3 ± 5.6	– 72.3 ± 8.8
Pérdida insensible	– 16.8 ± 0.7	– 16.8 ± 0.7
Na^+	+ 8.4 ± 2.5	– 235.2 ± 45.8
K^+	+ 28.8 ± 9.6	– 65.5 ± 15.0
C^-	+ 20.4 ± 11.8	– 280.4 ± 65.8
C^{2+}	+ 121.6 ± 30.6	+ 22.1 ± 7.9
M^{2+}	+ 7.4 ± 3.0	– 5.7 ± 0.4
% del peso corporal que cambia/día	+ 0.9 ± 0.4	– 7.9 ± 1.8

* En gramos por kilogramo de peso corporal/día (media + DE).

** En miligramos por kilogramo de peso corporal/día (media + DE).

Cuadro 51-21. Signos clínicos de deshidratación en bovinos

Signos clínicos	Deshidratación (%)
Becerros	
Poca diarrea y antecedentes	5-6
Ligera enoftalmía, retorno de pliegue cutáneo en 3-5 s, párpado superior	6-8
Franca enoftalmía, retorno de pliegue cutáneo en >10 s, mucosas secas y pegajosas, depresión	8-10
Enoftalmía intensa, retorno del pliegue cutáneo persistente, debilidad extrema, miembros fríos, depresión y coma	10-14
Adultos	
Signos clínicos	**Deshidratación (%)**
Ligera enoftalmía, reflejo de pliegue en 3-5 s. Mucosas aún un poco húmedas	6-7
Enoftalmía franca con pliegue cutáneo en 6-10 s, mucosas adherentes y depresión	8-9
Mucosas secas, pliegue cutáneo indefinido, ojos hundidos, depresión evidente	10-12

Diarrea grave

Se puede proporcionar una solución electrolítica isotónica balanceada. También es posible suplementar con KCl, después que ocurra la diuresis. Están indicados plasma y dextranos si hay hipoproteinemia.

Vómito grave

Se administra una solución salina normal y se suplementa con KCl una vez que se inicie la diuresis, hasta un máximo de 40 meq adicionados a cada litro de líquidos de mantenimiento.

Insuficiencia renal

Están indicadas las soluciones salinas normales (0.9%), o de dextrosa y salina (0.45% de NaCl con 2.5% de dextrosa), como líquidos iniciales, hasta que se alcance la concentración sérica de K^+ o cuando ocurra la diuresis.

Para evitar la hipercaliemia yatrógena no se deben administrar soluciones con K^+. Por lo general, los animales con insuficiencia renal crónica tienen bajos valores de K^+, y por tanto requieren de suplementación.

Cetoacidosis diabética

En este caso debe proporcionarse solución salina normal (0.9%) o una solución electrolítica balanceada. Se adiciona KCl cuando se inicie la diuresis. Se requerirán grandes cantidades de K^+ adicional en estos pacientes, debido a que la insulina disminuye las concentraciones séricas de potasio.

Pancreatitis y peritonitis

Se da una solución electrolítica balanceada, y se suplementa con K^+. Está indicado el plasma o dextranos cuando los sólidos totales se reducen a menos de 4 g/decilitro.

Cuadro 51-22. Composición electrolítica de los líquidos para uso parenteral en becerros con diarrea

Solución	Na^+	K^+	Ca^{2+}	Mg^{2+}	Cl^-	Lactato	Acetato	HCO_3^-	Vía
Ringer con lactato	130	4	3	0	109	28	–	–	IV o SC
Ringer con lactato + $NaHCO_3$ y KCl	160	14	3	0	119	28	–	30	IV o SC
Ringer con bicarbonato + $NaHCO_3$ y KCl	180	34	3	0	129	–	–	50	IV + glucosa al 50% (110 ml)
Solución de Butler	139	10.2	1.4	1.5	97	55	–	–	IV o SC
Ionalite	139	10	1.4	1.5	97	–	55	–	IV o SC
Isotonax 37	139.8	10	1.4	3	102.8	55	–	–	IV o SC
PO41	56.8	25	5	6	50	25	–	–	IV o SC

52 Diuréticos en especies domésticas

Este capítulo comprende:

Conceptos generales

Se clasifica como diurético (inductor de diuresis) a toda aquella sustancia que aumente la cantidad de orina, aunque en realidad diuresis sólo significa micción y no hace referencia al volumen. Una diuresis eficaz requiere suficiente filtrado glomerular y una cantidad adecuada del diurético en su sitio de acción. Los diuréticos no fuerzan a un riñón con deficiente funcionamiento, sino que hacen óptimos los mecanismos que permiten la recolección de agua en la luz tubular. Si no hay filtrado glomerular, no funcionan los diuréticos. La mayoría de los diuréticos actúan intraluminalmente, y la interacción con otro fármaco que inhiba su paso a la luz reduce el efecto; por ejemplo, la acción diurética de las benzotiadiazidas se retarda si hay probenecid en la circulación.

A los diuréticos se les clasifica por su estructura y por su sitio de acción en la nefrona. En la figura 52-1 se presenta un resumen de las estructuras de la nefrona y de los sitios de acción de los diuréticos.

Farmacodinámica

Los diuréticos pueden actuar en diferentes sitios, que se enumeran a continuación.

Túbulo proximal

Es la parte más larga de la nefrona y tiene, por ende, una gran superficie de reabsorción. A lo largo de esta estructura se distinguen los siguientes tramos:

a) Segmento proximal al glomérulo, que es el sitio de mayor reabsorción de Na^+ y agua; su epitelio es rico en anhidrasa carbónica, enzima que cataliza la reacción reversible de H_2CO_3 a $CO_2 + H_2O$, lo cual resulta esencial para la secreción y reabsorción de bicarbonato. A este nivel también se encuentran proteínas acarreadoras, que contribuyen al transporte activo total de glucosa, algunos aminoácidos, fosfatos, lactato y sodio.
b) Parte media del túbulo proximal, donde se lleva a cabo la secreción de ácidos orgánicos hacia la porción intratubular o luz. La mayoría de los diuréticos derivados de las tiazidas inducen hipocalciuria por aumento de reabsorción de Ca^{2+} a este nivel, y por ello se han utilizado en el tratamiento de los cálculos renales.

Asa de Henle

Esta porción puede dividirse en descendente y ascendente. La primera se caracteriza por ser permeable al agua e impermeable a cloruros, Na^+ y urea, de tal suerte que a medida que la orina desciende se concentra. En la porción ascendente sucede lo contrario; la estructura es impermeable al agua y permeable a cloruros, Na^+ y en menor proporción a urea, por lo que el efecto neto es que vuelve a diluirse la orina a medida que asciende por esta estructura.

Túbulo distal

Al inicio de este tramo, se transporta hacia fuera de la luz Cl^- (transporte activo) y Na^+ (transporte pasivo). Esto provoca la dilución del líquido tubular. Al parecer, los diuréticos que actúan en el asa de Henle también lo hacen a este nivel, impidiendo el transporte de Cl^- y Na^+ con aumento lógico de la osmolaridad tubular y, por ende, impedimento de la salida de agua de la luz.

Túbulos colectores

Al inicio de los túbulos colectores se lleva cabo una absorción activa de Na^+ y pasiva de K^+, Cl^- y bicarbonato; hay poca secreción de hidrógeno. A este nivel, el líquido tubular es hiposmolar pues el soluto se ha reabsorbido. En los túbulos puede hacerse evidente el efecto de las siguientes hormonas:

- Antidiurética: favorece la reabsorción de agua
- Aldosterona: favorece la reabsorción de Na^+ (en forma activa)

Cuando los túbulos se unen y entran en la porción medular del riñón, el líquido ya es isosmótico o ligeramente hiposmótico. Se reabsorben en forma activa Na^+, Cl^- y bicarbonato, mientras que K^+ e hidrógeno se secretan a la luz tubular. Aunque hay anhidrasa carbónica a este nivel, se sabe que los inhibidores de esta enzima no actúan aquí.

Por último, en la porción final de los túbulos colectores la osmolaridad de la orina varía enormemente por la acción de la hormona antidiurética. Se reabsorben la urea y el Na^+ por la influencia de la aldosterona, y sus valores descienden casi a cero en orina.

Indicaciones y dosis

1. Debido a la sensibilidad variable, se aconseja iniciar siempre con las dosis terapéuticas menores, las cuales pueden incrementarse según la respuesta y sólo si es necesario.
2. Se aconseja reducir, pero no suprimir, la ingestión de sodio.
3. Por su efecto, es de esperar que los diuréticos aumenten el hematócrito y las concentraciones séricas de creatinina. Esto último no debe preocupar al clínico, pues es un efecto pasajero en la mayoría de los casos.

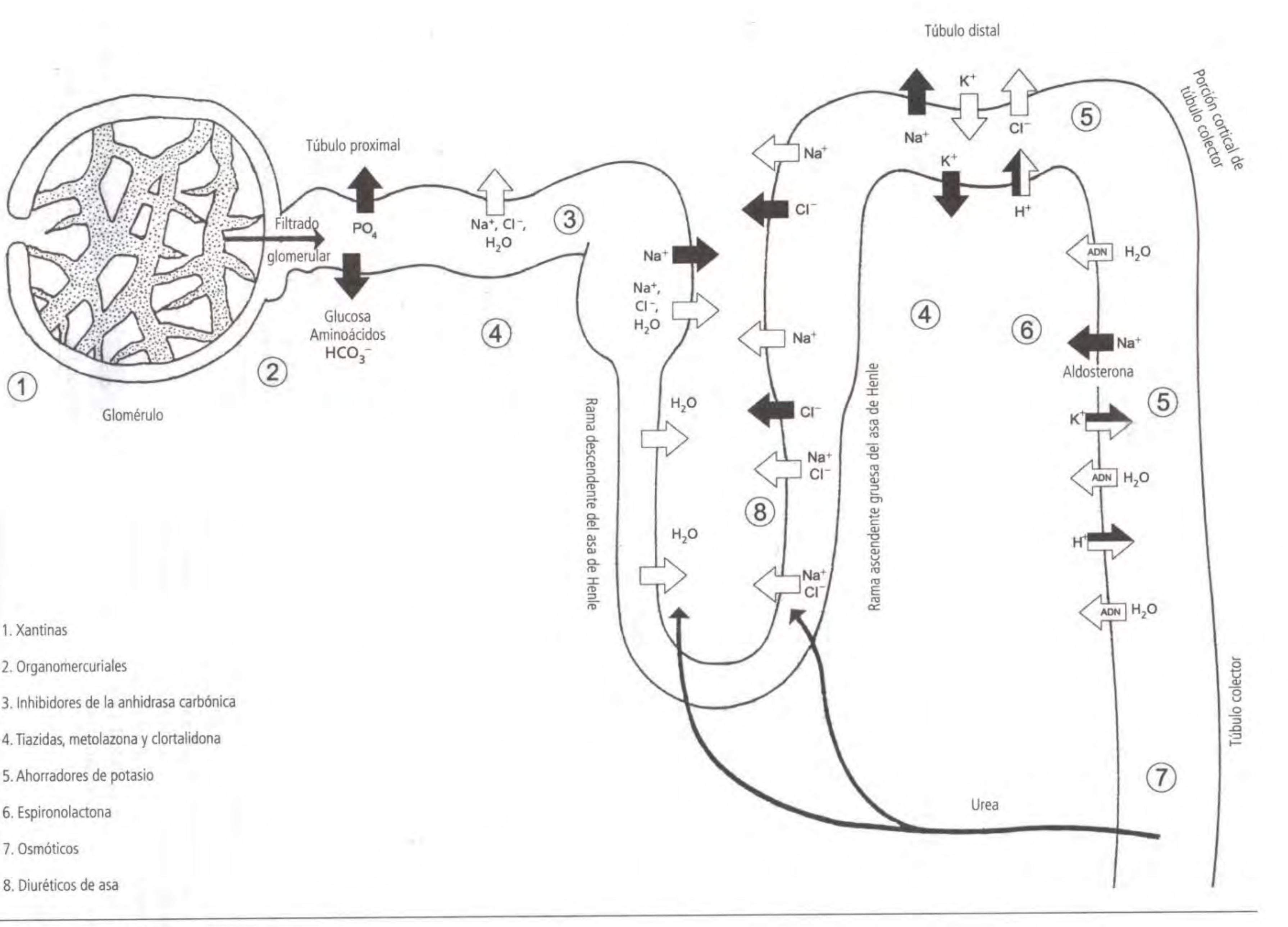


Fig. 52-1. Sitio de acción de los diuréticos.

4. Los diuréticos usados en exceso pueden inducir insuficiencia renal por reducción súbita del volumen plasmático. Obviamente en estos casos se suspende su administración.

Interacciones

Debe evitarse la interacción (nefrotóxica) de furosemida con aminoglucósidos, o de triamtereno con indometacina. A continuación se describen los datos clínicos y farmacológicos más importantes de los diversos diuréticos utilizados en veterinaria.

Diuréticos osmóticos

Manitol

El manitol es un alcohol polihídrico utilizado clínicamente como diurético osmótico. Es un polvo cristalino inodoro soluble en agua con pKa de 3.4 y pH de 4.5-7. Tiende a cristalizarse cuando se encuentra en concentración al 15% o más y se expone a bajas temperaturas.

Farmacodinámica

Luego de su aplicación por vía IV, el líquido que hay a todo lo largo del túbulo contorneado proximal se torna *isotónico* respecto al plasma. El manitol presente en la luz tubular limita la difusión del agua hacia el plasma y aumenta el flujo de orina. El volumen de orina será más o menos proporcional a la velocidad de excreción del manitol, y se ha observado que la diuresis osmótica puede mantener un buen flujo urinario, aun cuando la velocidad de filtración glomerular esté muy reducida. Además, se ha comprobado que durante la diuresis por manitol se inhibe la reabsorción tubular de Na^+ a nivel del túbulo proximal y del asa de Henle, con lo que aumenta la presión osmótica intratubular y por tanto la diuresis.

Farmacocinética

Después de administrarlo por vía IV se distribuye hacia el compartimiento extracelular; no llega a ojo y no atraviesa la barrera hematoencefálica. La vida media en bovinos y ovinos es de 40-60 min. Sólo 10% del manitol administrado se metaboliza; el resto se elimina sin cambios en la orina. Se filtra con facilidad a través del glomérulo y su reabsorción tubular es mínima.

Indicaciones y dosis

Su efecto diurético es rápido y potente. El manitol debe administrarse por vía IV en solución al 10 y 25%. La excreción de Na^+ que produce no es suficiente para considerarse de importancia clínica, por lo cual no se recomienda en la terapéutica del edema. Se ha utilizado en los siguientes casos:

- Profilaxia de la insuficiencia renal aguda, como la que se presenta después de la isquemia que causa la cirugía del corazón, en traumatismos graves o en hemólisis intravascular. En estas condiciones, el manitol puede mantener el flujo urinario.
- En el choque debido a hipotensión; además favorece la hidratación y la expansión plasmática, e incrementa el flujo renal de tal manera que se protege al riñón de una isquemia.
- Para regular la presión osmótica del plasma.
- Ejerce un efecto nefroprotector al evitar la acumulación de toxinas en el líquido tubular.
- Incrementa el riego sanguíneo en el riñón, incrementa la filtración glomerular, produce vasodilatación arteriolar, y disminuye la resistencia vascular y la viscosidad sanguínea.
- Aunque no llega a ojo o a SNC, disminuye la presión en estos sitios.
- Es útil en tratamiento de la hiponatremia; reducción del edema en el SNC; insuficiencia renal aguda y traumatismos graves.

El cuadro 52-1 proporciona información que puede servir de guía para la dosificación del manitol, considerando que 1 g de este diurético equivale a 5.5 miliosmoles.

Perros y gatos: en caso de que el animal presente desbalances electrolíticos, éstos deben corregirse antes de administrar manitol.

Para el tratamiento de la insuficiencia renal con oliguria, el manitol es una alternativa al tratamiento con furosemida más dopamina, y se administran 0.25-0.5 g/kg vía IV de manitol al 20-25%. Si se presenta la diuresis puede repetirse la dosis.

Para el tratamiento de glaucoma agudo la dosis es de 1-2 g/kg por vía intravenosa.

Para disminuir la presión intracraneal la dosis es de 1.5 g/kg por vía intravenosa.

Cuadro 52.1. Información útil para dosificar manitol

Solución (%)	Concentración (mosm/L)
5	275
10	550
15	825
20	1 100
25	1 375

Para medir la tasa de filtración glomerular se administran 1.1-2.2 g/kg por vía IV lenta (durante 15-30 min).

Bovinos, cerdos, cabras y ovinos: para el tratamiento adjunto en casos de edema cerebral la dosis es de 1-3 g/kg por vía IV (generalmente se administra con DMSO).

Como diurético en casos de insuficiencia renal oligúrica la dosis es de 1-2 g/kg por vía intravenosa.

Caballos: la dosis de manitol al 20% es de 0.25-2.0 g/kg por vía IV lenta.

Efectos adversos

El principal riesgo del uso del manitol está relacionado con el incremento del volumen plasmático, lo que provoca descompensación cardiaca por congestión.

No debe administrarse a pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva, porque antes del filtrado, el riñón aumenta el volumen plasmático. Puede producir edema pulmonar por aumento de volumen en insuficiencia cardiaca congestiva. Aumenta el K^+ sérico y causa hiponatremia, déficit de agua y sal. Está contraindicado en pacientes con anuria secundaria a enfermedades renales, deshidratación grave, sangrado intracraneal, congestión pulmonar aguda y edema pulmonar. La terapia con manitol debe suspenderse si se presentan insuficiencia cardiaca, congestión pulmonar o insuficiencia renal. Antes de administrarlo a pacientes deshidratados, éstos deben recibir una terapia de líquidos adecuada. El efecto negativo más común es el desbalance electrolítico. Otros efectos son náuseas, vómito, edema cardiovascular, taquicardia, cefalea, etc. Una sobredosis provoca excreción excesiva de Na^+, K^+ y Cl^-. Para eliminar el manitol puede realizarse una hemodiálisis. En caso de intoxicación se infunden soluciones de NaCl al 0.2 a 0.45 por ciento.

Interacciones

Se le ha combinado con glucocorticoides para disminuir el edema cerebral en el paciente traumatizado pero con función cardiaca íntegra, aunque el cometido de estos últimos está poco claro y requiere de más evaluación.

Los fármacos compatibles con el manitol son sulfato de amikacina, cefamandol, cefoxitina sódica, clorhidrato de cimetidina, clorhidrato de dopamina, sulfato de gentamicina, clorhidrato de metoclopramida, sulfato de netilmicina, sulfato de tobramicina y clorhidrato de verapamilo. Las soluciones de Na^+ y K^+ pueden provocar precipitación del manitol. Es incompatible con soluciones muy ácidas o alcalinas.

Cloruro de sodio

El cloruro de sodio es un buen diurético y se usa en ovejas, terneras y gatos, con el fin de evitar problemas de litiasis uretral. Cuando se administran sales en bloque o en complementos, se recomienda que los animales tengan suficiente agua para que el flujo de orina sea continuo.

Otros diuréticos osmóticos son urea, soluciones hipertónicas, glicerina e isosorbida.

Inhibidores de la anhidrasa carbónica

Acetazolamida

Desde hace algún tiempo se sabe que varias de las sulfonamidas aromáticas con un grupo sulfamilo libre ($-SO_2NH_2$) pueden ser inhibidoras específicas de la anhidrasa carbónica; de ellas, la acetazolamida es la que se considera más importante desde el punto de vista clínico. Se encuentra en forma de polvo amarillo-blanco inodoro, con pK de 7.4. Es muy soluble en agua y en agua caliente. La acetazolamida reconstituida con agua inyectable estéril tiene pH de 9.2.

Farmacodinámica

La anhidrasa carbónica canaliza la hidratación del CO_2 para formar ácido carbónico, primer paso en la producción de bicarbonatos y de iones hidrógeno. Esto puede ejemplificarse de la siguiente manera:

$$CO_2 + H_2O \xrightarrow{\text{Anhidrasa carbónica}} H_2CO_3 + H^+ + HCO_3^-$$

La acetazolamida actúa inhibiendo de modo no competitivo y reversible la anhidrasa carbónica. La hidratación de CO_2 es lenta en ausencia de la enzima. Esto causa falta de hidrogeniones (H^+), los cuales normalmente pasan hacia el líquido tubular a cambio del Na^+ reabsorbido. La inhibición del intercambio de hidrogeniones por Na^+ a nivel del túbulo renal provoca aumento en la excreción urinaria del Na^+ junto con iones bicarbonato. La excreción de bicarbonato también aumenta porque el efecto del fármaco de inhibir la anhidrasa carbónica suprime también la reabsorción del CO_2 presente en el líquido tubular.

Como respuesta a la administración de acetazolamida, se obtiene orina con cantidades mayores de Na^+, K^+ y HCO_3^-. Estos cambios inducen alcalinización de la orina, y los valores de bicarbonato disminuyen hasta un punto en que el paciente desarrolla acidosis metabólica. Cuando éste es ya un hecho, habrá mayor cantidad de H^+ y podrán intercambiarse por el Na^+ y el K^+, momento en el cual la acetazolamida será menos eficaz para reducir la reabsorción de Na^+ y por ello su efecto diurético se

ve drásticamente disminuido. También actúa de manera secundaria en el túbulo colector, donde la anhidrasa carbónica interviene en la secreción de protones a la luz tubular mediante la bomba de hidrógeno.

Farmacocinética

Puede administrarse por VO porque se absorbe rápidamente en el intestino, de tal manera que se alcanzan valores plasmáticos óptimos en término de 2 h. Se acumula en los tejidos que contienen mayor concentración de anhidrasa carbónica, como la sangre (eritrocitos) y las células de la corteza suprarrenal. Llega a leche de perras y atraviesa la placenta. Cerca del 90% de la dosis se elimina sin cambios en orina por secreción tubular y reabsorción pasiva.

Indicaciones y dosis

La rapidez de su efecto diurético y su intensidad son moderadas. Su principal uso es en la terapéutica de glaucoma en el perro porque inhibe también la formación del humor acuoso, al tiempo que disminuye la presión ocular. La acetazolamida es un diurético ideal para disminuir la cantidad de líquido cefalorraquídeo en individuos con defectos de drenaje e hipertensión intracraneal (edema de papila, anisocoria, rigidez de cuello y alteraciones motrices). Para reconstituir 500 mg de acetazolamida se necesitan 5 ml de agua estéril inyectable.

Perros: para el tratamiento de la alcalosis metabólica la dosis es de 10 mg/kg cada 6 h VO. En el tratamiento adjunto del glaucoma la dosis es de 4-8 mg/kg cada 8-12 h por vía oral.

Gatos: en el tratamiento adjunto del glaucoma la dosis es de 50 mg/kg por vía oral.

Rumiantes: la dosis es de 6-8 mg/kg vía VO en el alimento.

Cerdos: puede administrarse una dosis de 6-8 mg/kg por vía intravenosa.

Efectos adversos

Ocasionalmente produce mareos, parestesia, dolor de cabeza y fatiga. Al igual que las sulfonamidas, puede originar fiebre e inducir discrasias sanguíneas que se manifiestan en forma de leucopenia, agranulocitosis, trombocitopenia, anemia aplásica y alergias cutáneas. En las vías urinarias se han encontrado cálculos que producen cólicos ureterales por la disminución de citratos urinarios y la presencia de Ca^{2+} urinario normal. Puede producir sedación, depresión y excitación. Está contraindicada en animales con insuficiencia hepática, renal o adrenocortical, hiponatremia, hipocaliemia, hipercloremia, desbalances electrolíticos y obstrucción pulmonar grave. La terapia prolongada con inhibidores de la anhidrasa carbónica está contraindicada en casos de glaucoma de ángulo cerrado. La acetazolamida está contraindicada en animales con acidosis o anormalidades hematológicas. Puede presentarse sensibilidad cruzada con las sulfonamidas.

Está contraindicada en hembras gestantes, ya que en dosis elevadas tiene efecto teratógeno; induce hepatopatías, dado el decremento en la captación urinaria de amoniaco en forma de amonio; y en animales diabéticos eleva la glucemia por su probable interferencia en la respuesta a la insulina.

Cuando se presentan efectos adversos, puede darse un tratamiento a base de $NaHCO_3$ y soluciones de potasio. En pruebas de laboratorio disminuye el potasio; aumentan el ácido úrico plasmático, urobilinógeno urinario, proteínas urinarias y bilirrubina sérica.

Interacciones

Disminuye los efectos de cloruro de amonio, barbitúricos, carbonato de litio, ácido mandélico, mefenamida y primidona; aumenta los efectos tóxicos de salicilatos y guanidina y la retención de K^+.

Si se administra con fenitoína causa osteomalacia grave. Debido a que alcaliniza la orina altera la excreción de otros fármacos como el pentobarbital. Junto con corticosteroides y anfotericina aumenta la eliminación de K^+. Afecta la solubilidad en la orina de algunos fármacos como la ciprofloxacina, con lo que se favorece la formación de cristales.

Diclorofenamida

Es un inhibidor de la anhidrasa carbónica que se encuentra en forma de polvo cristalino. Tiene pKa de 7.4 y es muy soluble en agua y alcohol.

Indicaciones y dosis

Se utiliza para el tratamiento del glaucoma.

Perros: la dosis es de 2-4 mg/kg cada 8-12 h por vía oral.

Gatos: la dosis es de 1 mg/kg cada 8-12 h por vía oral.

Derivados de las tiazidas (benzotiadiazidas)

Son muy útiles desde el punto de vista práctico por su potencia. Uno de los primeros diuréticos de este grupo fue la clorotiazida, a la que siguieron hidroclorotiazida, flumetiazida, hidroflumetiazida y bendrofluazida. Den-

tro de este grupo se incluyen clortalidona, quinetazona y metolazona, que a pesar de ser diuréticos sulfamídicos poseen actividad farmacológica similar a la de las tiazidas.

Farmacodinámica

Los diuréticos derivados de las tiazidas aumentan la excreción renal de Na^+ y Cl^- acompañados de disolvente, lo cual se debe a la inhibición de los mecanismos tubulares encargados de la reabsorción de electrólitos. Se fijan de manera selectiva al cotransportador de Na^+ y Cl^- de la membrana luminal de la célula epitelial en la porción distal del túbulo colector distal. Este efecto es del todo independiente de las alteraciones del equilibrio acidobásico. Las tiazidas también promueven la excreción de K^+. En resumen, estos fármacos inhiben la reabsorción de Na^+ y Cl^- en el segmento distal de la unidad funcional del riñón. Debido a que inhiben la reabsorción de Na^+, la concentración de este ion en el líquido tubular distal es más alta.

Farmacocinética

Los derivados de las tiazidas se absorben por las vías GI, por lo que son eficaces después de la administración VO; al administrarse por esta vía, su acción inicia en 30 min, con persistencia de 23 h o más. La vida media varía con el compuesto usado, pero casi todas se eliminan en 3-6 h. La vía de excreción primaria de las tiazidas es a nivel tubular (túbulo contorneado proximal) por mecanismos similares al de las penicilinas. Las tiazidas pierden potencia al disminuir la cantidad de filtrado glomerular y es necesario aumentar la dosis. La excreción lenta de bendrofluazida, politiazida y clortalidona les permite mayor duración.

Indicaciones y dosis

Son útiles en el tratamiento del edema por insuficiencia cardiaca congestiva y en enfermedades crónicas hepáticas o renales, edema por terapéutica con glucocorticoides, hipertensión, nefrolitiasis por Ca^{2+} e intoxicaciones por bromo, flúor o yodo.

En pequeñas especies, se administra una dosis de 50-100 mg/día. Paradójicamente, resultan útiles en la terapéutica de la diabetes insípida por un mecanismo no identificado aún.

Efectos adversos

La toxicosis es *rara* pero pueden presentarse problemas de hipersensibilidad que se expresan como púrpura, dermatitis, discrasias sanguíneas y en ocasiones vasculitis necrosante. En pacientes con asma bronquial pueden precipitarse crisis. Cuando las tiazidas se utilizan por periodos prolongados, pueden originar hiperglucemia leve porque suprimen la liberación de insulina pancreática. Disminuyen además la excreción de ácido úrico a nivel tubular renal, lo que puede causar crisis gotosas. Para evitar la hipocaliemia, deben administrarse complementos que contengan K o combinar con amilorida, triamtereno o espironolactona.

Interacciones

Debido a que inducen hipocaliemia pueden incrementar la toxicidad de los digitálicos. La duración de la tubocurarina y otros bloqueadores neuromusculares aumenta cuando se administra alguna tiazida. Las sulfonamidas potencian los efectos de estos diuréticos. Puede presentarse hipercalcemia cuando se administran tiazidas con vitamina D o sales de Ca^{2+}. Las tiazidas pueden alterar los requerimientos de insulina en pacientes diabéticos. El probenecid disminuye la respuesta diurética a las tiazidas. La hipomagnesemia puede predisponer a toxicosis por digitálicos y anfotericina B. Los AINE pueden contrarrestar los efectos natriuréticos y antihipertensivos.

Clorotiazida

Este fármaco se absorbe lentamente por el intestino y se excreta con rapidez por los riñones, lo que obliga a emplear dosis altas cuando se administra por VO. La clorotiazida promueve la natriuresis, pero a diferencia de otros diuréticos, no promueve la diuresis de Ca^{2+}, e incluso la disminuye. Es un diurético del grupo de las tiazidas relacionado con las sulfonamidas. Se encuentra en forma de polvo inodoro de sabor amargo con pKa de 6.7; es soluble en alcohol. La clorotiazida sódica es soluble en agua.

Farmacodinámica

Interfiere en el transporte de Na^+ a través del epitelio tubular, aumenta la excreción de K^+, Mg^{2+}, fosfatos, yodo y HCO_3^-, y su efecto final es un aumento en la excreción de Na^+, Cl^- y agua.

Indicaciones y dosis

Perros: la furosemida ha sustituido a las tiazidas. Sin embargo, la clorotiazida es útil en el tratamiento de hipertensión sistémica y diabetes insípida y para prevenir la formación de urolitos de Ca^{2+}; la dosis es de 20-40 mg/kg cada 12 h por vía oral.

Bovinos: en vacas las tiazidas son útiles para tratar el edema de ubre posparto y se administran 2 g cada 12-24 h/3-4 días por vía oral.

Efectos adversos

Está contraindicada en pacientes sensibles a las sulfonamidas, con anuria, y gestantes. En seres humanos recién nacidos provoca trombocitopenia. Debe usarse con precaución en animales con insuficiencia renal, desequilibrios electrolíticos y disfunción hepática. El efecto adverso más común es hipocaliemia; también es probable la aparición de alcalosis, en especial si hay otras causas de pérdida de potasio y cloro (p. ej., diarrea). Otros posibles efectos son vómito, diarrea, reacciones dermatológicas. Una sobredosis produce desequilibrios electrolíticos y de hidratación, letargo, coma e hipermotilidad. El tratamiento consiste en el vaciamiento GI. Debe evitarse el uso de catárticos que aumenten el desequilibrio electrolítico.

Interacciones

Es compatible con solución salina, de dextrosa, de Ringer, de fructosa al 10% y de dextrano al 6%, así como con clorhidrato de cimetidina, clorhidrato de lidocaína, nafcilina sódica y bicarbonato de sodio.

La clorotiazida sódica es incompatible con sulfato de amikacina, clorhidrato de clorpromazina, insulina, sulfato de morfina, bitartrato de noradrenalina, sulfato de polimixina B, clorhidrato de procaína, clorhidrato de promazina, sulfato de estreptomicina, clorhidrato de tetraciclina y clorhidrato de vancomicina.

Hidroclorotiazida

Es un polvo con olor casi imperceptible, de color blanco cristalino, con pKa de 7.9-9.2; es soluble en alcohol y menos en agua.

Farmacodinámica

Impide la reabsorción de Cl^- y Na^+ en el asa de Henle. Favorece el intercambio de Na^+ y K^+ en el túbulo distal.

Farmacocinética

Aún no se han realizado estudios muy detallados de esta tiazida en medicina veterinaria, pero sí en seres humanos. Cuando se administra VO se absorbe 65-75%. La hidroclorotiazida y sus derivados se absorben rápidamente en el intestino. El inicio de su actividad diurética se aprecia 2 h después de su administración. La vida media sérica es de 5 h 36 min-14 h 48 min. Al parecer no se metaboliza y se elimina sin cambios por la orina.

Indicaciones y dosis

Está indicada en casos de enema, síndrome hepático, ICC e hipercalciuria. Su efecto diurético es moderado.

Perros: como diurético y en casos de hipertensión se administra VO una dosis de 2-4 mg/kg/12-24 h con dieta restringida en sal.

Para el tratamiento de urolitiasis (cristales de oxalato de calcio) con hipercalciuria renal se administra VO una dosis de 2 mg/kg/12 horas.

Vacas: para edema de ubre se administra una dosis vía IV o IM de 125-250 mg/12-24 h. El tratamiento puede repetirse si es necesario.

Efectos adversos

Como otras tiazidas, puede provocar hipotensión, alcalosis, hipernatremia, uremia e hipercaliemia, hipomagnesemia, trombocitopenia, fotosensibilidad, alteraciones de la piel y reducción del filtrado glomerular. Disminuye el K^+. En diabéticos, aumenta la hiperglucemia y la glucosuria; disminuye el cortisol urinario. Aumenta las concentraciones séricas de amilasa, colesterol, glucosa, ácido úrico y nitrógeno ureico. En casos de intoxicación deben administrarse Na^+, K^+ y Mg^{2+} por vía oral.

Interacciones

Disminuye el efecto de simpaticomiméticos (adrenalina), colestipol, colestiramina, anticoagulantes orales e indometacina. Con gentamicina aumenta los efectos ototóxicos; con cefalosporinas aumenta los efectos nefrotóxicos; eleva la toxicidad de los digitálicos. Con fenotiazinas, barbitúricos e inhibidores de las monoaminooxidasas (IMAO) hay hipotensión ortostática.

Tiempo de retiro

En bovinos el tiempo de retiro es de tres a cuatro días.

Diuréticos que actúan en el asa de Henle

Este tipo de diuréticos disminuyen la cantidad de Na^+ que puede reabsorberse y concentran la orina para que después actúe como fuerza osmótica para atraer líquidos en porciones tubulares posteriores. Los efectos se logran en la porción gruesa (cortical y medular) del segmento ascendente del asa de Henle.

Pueden originar arritmias cardiacas y problemas de audición por sus efectos sobre membranas celulares. Sin embargo, son especialmente útiles para el tratamiento de la insuficiencia renal crónica si se mantiene la hidratación del paciente.

Furosemida

Es un derivado del ácido monosulfamilantranílico, pertenece al grupo de diuréticos de asa o de techo alto y se encuentra en forma de polvo inodoro cristalino. Su pKa es de 3.9 y es prácticamente insoluble en agua, pero

soluble en alcohol. El producto comercial con hidróxido de Na^+ tiene pH de 8-9.3. La solución inyectable puede formar precipitados cuando se refrigera, pero éstos se deshacen y no se altera su potencia. Es muy inestable en medios ácidos.

Farmacodinámica

Su potencia diurética la coloca muy por encima de los demás diuréticos. Es más potente que las tiazidas y produce mayor aumento en la excreción renal de Cl. Su mecanismo de acción se basa en la unión cotransportador-$2Cl^-$, Na^+ y K^+ ubicado en la membrana luminar del segmento grueso de la rama ascendente del asa de Henle, con lo que interfiere en el sitio en que se une al Cl^-. Promueve la excreción del Cl^- y K^+. El efecto diurético de la furosemida es independiente del estado de equilibrio acidobásico del paciente; además, no inhibe la anhidrasa carbónica. Aumenta la perfusión renal.

Farmacocinética

Cuando se proporciona por VO su efecto comienza en 30 min, y por vía IV, en 5 min. Sus efectos máximos se observan en 1-2 h y duran 6-8 h. En perros la biodisponibilidad es de 77% cuando se administra por VO. Aproximadamente 95% del fármaco se une a proteínas plasmáticas. Poca cantidad de furosemida se metaboliza en el hígado por rotura de la cadena lateral. Su excreción es por vía renal por filtración glomerular y secreción tubular proximal; una parte se excreta en heces. La furosemida excreta ocho a 10 veces más Na^+ que las tiazidas. Sus efectos se caracterizan por rápido inicio, corta duración y efecto diurético intenso.

Indicaciones y dosis

La furosemida es eficaz por sus efectos hemodinámicos (que reducen la presión en el hemicardio derecho) y en la presión capilar media, disminuyendo la incidencia y gravedad de la hemorragia pulmonar inducida por el ejercicio. En pacientes con edema grave produce diuresis intensa, y es de gran utilidad por vía IV, aunque en caballos reduce en grado considerable la presión arterial y la frecuencia cardiaca. Este efecto es mediado por prostaglandinas y no es consecuencia de la diuresis. Puede usarse en casos de edema pulmonar y de la ubre, como profiláctico de hemorragias nasales en el caballo y en exposiciones ganaderas para marcar músculos.

En algunas especies ayuda a tratar los casos de edema relacionado con cirrosis hepática. En bovinos se ha usado para eliminar el exceso de agua tisular en los animales de exposición con el propósito de que se marquen los músculos superficiales. Produce, al igual que el ácido etacrínico, dilatación esplénica venosa y una consecuente reducción del llenado cardiaco; este efecto es de gran utilidad en la terapéutica de edema pulmonar (cuadro 52-2).

Efectos adversos

En general hay tres mecanismos que intervienen para que se den los efectos hemodinámicos de la furosemida, los cuales son:

- Reducción del volumen plasmático
- Acción directa sobre el tono venoso mediada por prostaglandinas vasodilatadoras en el músculo liso vascular
- Acción vasodilatadora indirecta mediada por el riñón y relacionada con el sistema angiotensina-renina y prostaglandinas

Debido a su propio efecto diurético, puede causar problemas de hipotensión e hipovolemia. La hipocaliemia puede tratarse administrando complementos de K^+. Sin embargo, es difícil lograr una sustitución electrolítica adecuada. Es posible observar dermatitis, trombocitopenia, neutropenia y trastornos GI. Entre sus efectos colaterales más marcados están alcalosis por pérdida excesiva de Cl^- e H^+, problemas auditivos (sordera de diferente intensidad debido a que daña la porción acústica del nervio auditivo, sobre todo al administrar dosis muy elevadas por vía IV en pacientes que sufren de insuficiencia renal) y arritmias cardiacas. Otros efectos son reducción de iones Ca^{2+} en la sangre y lesión de los túbulos renales.

Se ha detectado que durante el tratamiento con furosemida puede presentarse un aumento en la concentración sanguínea de colesterol y de triglicéridos. La furosemida está contraindicada en pacientes con anuria o hipersensibles al fármaco. El tratamiento debe interrumpirse en pacientes con hiperazoemia u oliguria. Debe utilizarse con precaución en pacientes con desequilibrios electrolíticos, función hepática alterada o diabéticos.

Produce hipotensión, colapso cardiovascular, choque, descompensación cardiaca, hiponatremia, hipocaliemia, alcalosis, hipercloremia, uremia y retención de litio, nefritis alérgicas esporádicas, sordera temporal o permanente, diarrea y hemorragias. Aumenta glucosa, fosfatasa alcalina, nitrógeno ureico y ácido úrico; disminuye el K^+ sérico. Puede causar pancreatitis con un aumento de amilasa sérica. Hay hipoglucemia e hiperglucemia.

En caso de intoxicación el tratamiento consiste en reemplazo de líquidos y electrólitos; la dosis debe titularse.

Interacciones

Aumenta los efectos de salicilatos, anticoagulantes orales y diazóxidos, aumenta la toxicidad del carbonato de litio y los digitálicos, disminuye el efecto diurético de difenilhidantoína y colestiramina y aumenta la nefrotoxicosis de la cefaloridina.

Cuadro 52-2. Dosis de furosemida

Especie	Indicaciones	Dosis
Perro	Como diurético	VO, IV o IM: 2-4 mg/kg cada 8-12 h
	Para casos de edema cardiógeno o pulmonar	VO: 2-4 mg/kg IV: en casos agudos pueden administrarse 5-10 mg/kg/6-8 h
	Para insuficiencia renal/uremia	Después de reponer el déficit de líquidos administrar vía IV una dosis de 2 mg/kg. Si no se presenta la diuresis en 1 h, administrar una dosis de 4 mg/kg vía IV. Puede administrarse una 3ª dosis de 6 mg/kg vía IV
	Para promover la diuresis en estados de hipercaliemia	IV: 2 mg/kg
	Como diurético en el tratamiento de ascitis	VO, SC: 1-2 mg/kg/día
	Hipertensión	VO: 1-2 mg/kg
Gato	Para casos de edema cardiógeno o pulmonar	IV, IM: 0.5-1 mg/kg
	Como diurético, para el tratamiento de insuficiencia renal/uremia, para promover la diuresis en estados de hipercaliemia, en casos de ascitis, como antihipertensivo	Igual que en el perro
Bovino	Como diurético Para reducir el edema	5-10 ml cada 12 h 500 mg/día
Caballo*	Como diurético	IV: 1-3 mg/kg (máximo 6 mg/kg)
Cerdo	Como diurético	0.5-1 mg/kg cada 12 h por vía IV o IM

*Con esta dosis se reduce el peso corporal 2.5% en 4 h después de aplicar la furosemida.

Debido a que puede producir ototoxicosis, no debe administrarse junto con fármacos de potencial tóxico similar, como los aminoglucósidos. Es compatible con sulfato de amikacina, clorhidrato de cimetidina, sulfato de kanamicina, sulfato de tobramicina y verapamilo. Se informa que es incompatible con ácido ascórbico, clorhidrato de dobutamina, adrenalina, sulfato de gentamicina, sulfato de netilmicina y tetraciclinas. No debe mezclarse con antihistamínicos, anestésicos locales, alcaloides, hipnóticos u opiáceos.

Tiempo de retiro

Para leche y carne de bovino el tiempo de retiro es de dos días.

Ácido etacrínico

Es un polvo cristalino, casi sin olor, muy soluble en agua y alcohol. Tiene propiedades farmacológicas similares a las de la furosemida. Es el único diurético que actúa en el asa de Henle no vinculado químicamente con las sulfonamidas.

Farmacodinámica

Se sabe que inhibe la absorción de Na^+ en la porción ascendente del asa de Henle. Actúa también en el túbulo distal y se distingue por ser uricosúrico. Reduce la absorción de electrólitos en la porción ascendente del asa de Henle; al igual que las tiazidas, disminuye la absorción de Na^+ y Cl^- e incrementa la excreción de K^+. No tiene efecto sobre la anhidrasa carbónica. El efecto final es la eliminación de agua, Na^+, K^+ Cl^-, Ca^{2+}, Mg^{2+}, H^+ y HCO_3^-.

Farmacocinética

Al administrarse por VO, se absorbe rápidamente y casi por completo. La administración VO genera diuresis dentro de un término de 2 h después de su administración. Cuando se aplica por vía IV, su vida media se extiende alrededor de 30-70 min. No entra en el SNC y se acumula en el hígado, en donde se metaboliza. Aproximadamente 2/3 de la dosis administrada se excreta por los riñones.

Indicaciones y dosis

Es útil en el tratamiento de cardiomiopatía congestiva, edema pulmonar, uremia, hipercaliemia y menos en casos de hipertensión.

Perros y gatos: la dosis es de 0.2-0.4 mg/kg cada 4-12 h por vía IM o intravenosa.

Efectos adversos

Sus efectos colaterales son similares a los de la furosemida. Está contraindicado en pacientes con anuria, diabetes mellitus, anuria, insuficiencia hepática, pancreatitis, desbalances electrolíticos, insuficiencia hepática, vómito o diarrea. Se ha demostrado que en perros no es teratógeno. Las dosis altas por vía IV en gatos producen ototoxicosis, trastornos GI, efectos hematológicos (anemia) y debilidad. La DL_{50} en perros es >1 g/kg por VO, y por vía IV es >300 mg/kg. La administración crónica de 10 mg/kg produce calcificación del parénquima renal. Los signos de sobredosis aguda producen letargo y colapso cardiovascular. En estos casos se recomienda vaciar el estómago.

Interacciones

Los efectos tóxicos en riñón y oído aumentan cuando se administran aminoglucósidos y ácido etacrínico. Debido a su efecto sobre el potasio no se recomienda administrarlo junto con digitálicos. Junto con corticosteroides produce hemorragias GI. Compite con el ácido acetilsalicílico por los receptores en el riñón. Incrementa los efectos de la succinilcolina. Inhibe los efectos uricosúricos del probenecid.

Bumetamida

Es el ácido 3-N-butilamino-4 fenoxi-5-sulfamoil-benzoico, un derivado de la metanilamida. Desde el punto de vista farmacológico y químico, se parece a la furosemida pero es mucho más potente (60:1).

Indicaciones y dosis

Caballos: se ha utilizado para tomar muestras de orina rápida y eficazmente. Se usan dosis que varían entre 10 y 20 mg/kilogramo.

Diuréticos que disminuyen la excreción de potasio

En este grupo, también llamado de diuréticos ahorradores de potasio, se encuentran espironolactona, triamtereno y amilorida.

Espironolactona

La espironolactona es un esteroide sintético antagonista competitivo de la aldosterona. Se encuentra en forma de polvo poco soluble en agua y alcohol.

Farmacodinámica

Se piensa que antagoniza competitivamente a la aldosterona a nivel del túbulo renal. Debido a su similitud química, es probable que su efecto se realice en los receptores. Se une a su receptor citoplásmico de la superfamilia de receptores para las hormonas esteroideas impidiendo la transposición al núcleo y por ende la síntesis de proteínas. La espironolactona causa la excreción de Na^+, Cl^- y agua, con retención de K^+, a la vez que disminuye la acidez e incrementa el pH. No altera el flujo renal sanguíneo ni la velocidad de filtración glomerular. No afecta la anhidrasa carbónica ni los mecanismos de transporte.

Farmacocinética

El alimento favorece la absorción de espironolactona.

Indicaciones y dosis

Produce una diuresis lenta, y la intensidad de su efecto es menos débil cuando se administra con una tiazida. Sólo se administra por VO en dosis que varían entre 0.5 y 1.5 mg/kg, pero es necesaria la combinación con otros diuréticos porque es ineficaz cuando se suministra sola. Es útil en el tratamiento del edema refractario a otros tratamientos, y sobre todo en cirrosis hepática con ascitis.

Perros: para el tratamiento de ascitis la dosis es de 1-2 mg/kg cada 12 h VO; si no se observa una respuesta adecuada la dosis puede incrementarse al doble y administrarse por cuatro a cinco días más.

Gatos: como diurético la dosis es de 1 mg/kg cada 12 h por vía oral.

Efectos adversos

Está contraindicada en la hipercaliemia porque tiende a incrementar todavía más los valores de K en pacientes con insuficiencia renal o hepática. Este aumento puede ser letal, además de que origina diarrea, trastornos GI, letargo, mareos, ataxia, cefalea, confusión y muerte. Entre los efectos androgénicos que produce la espironolactona se puede mencionar hirsutismo y trastornos en el ciclo estrual. Por exceso de K^+ puede producir paro cardiaco, arritmias y bloqueos de la conducción. Aumenta K^+ y Cl^- en sangre, y causa acidosis. Hay más hipercaliemia en casos de insuficiencia renal o hepática y de diabetes. Si ocurre intoxicación debe eliminarse el K^+ de la dieta y agregarse ácido fólico.

Aumenta las concentraciones séricas del nitrógeno ureico, el cortisol plasmático y los neutrófilos. La orina puede verse azulosa (triamtereno).

Se menciona que inhibe la síntesis de testosterona e incrementa la conversión de testosterona a estradiol. En ratas produce tumores.

Interacciones

Disminuye la acción de digitálicos, hipoglucemiantes orales, anticoagulantes y antipirina. Los salicilatos reducen el efecto diurético de la espironolactona. En anestesia general causa hipotensión.

Cuando se administra espironolactona con indometacina o enalapril se incrementa la probabilidad de producir hipercaliemia. La espironolactona aumenta la vida media de la digoxina. El ácido acetilsalicílico disminuye el efecto diurético de la espironolactona. Los AINE que inhiben la ECA suprimen la respuesta diurética de la espironolactona.

Triamtereno

Es un derivado de la pteridina, y su estructura pteridínica lo relaciona con el ácido fólico desde el punto de vista químico estructural.

Farmacodinámica

Tiene la propiedad de inhibir la reabsorción de Na^+ y promover la de K^+ a nivel del túbulo distal. La acción del triamtereno se produce exclusivamente a nivel renal y se caracteriza por aumento de la excreción de Na^+ y Cl^-, que alcalinizan ligeramente la orina e inhiben la excreción de K^+. De hecho, puede observarse un decremento pronunciado en la excreción de K^+ cuando se administra triamtereno junto con otros diuréticos que promueven la excreción de K^+, o en aquellos casos en que exista exceso de mineralocorticoides circulantes. La acción que el triamtereno parece ejercer de modo directo sobre el túbulo renal, e independientemente del efecto de la aldosterona, puede bloquear también la excreción de K^+ en la porción distal de la nefrona.

Farmacocinética

Se absorbe con rapidez en el tubo digestivo y se excreta por la orina. El 66% se une a las proteínas plasmáticas.

Efectos adversos

En ocasiones es posible que se presenten náusea, vómito, calambres y mareos.

Amilorida

Esta base orgánica que deriva de la piracina tiene un radical guanídico. Se absorbe poco por VO y se excreta por orina. Su mecanismo de acción y sus usos son similares a los del triamtereno. Aún no se emplea con regularidad en veterinaria.

Xantinas

La aminofilina y la teofilina se consideran relajantes musculares respiratorios aunque tienen otros efectos farmacológicos. La aminofilina difiere estructuralmente de la teofilina debido a la presencia de una etilendiamina y puede tener una cantidad variable de moléculas de agua; p. ej., 100 mg de aminofilina hidratada contienen alrededor de 79 mg de teofilina anhidra, y 100 mg de aminofilina anhidra contienen unos 86 mg de teofilina anhidra.

Farmacodinámica

Inhiben competitivamente la fosfodiesterasa e incrementan el AMP cíclico, el cual a su vez eleva la concentración endógena de adrenalina. Al incrementarse el AMPc también se inhibe la liberación de histamina y se retarda el efecto anafiláctico. Los efectos miocárdicos y neuromusculares que producen las xantinas provocan la transposición de Ca^{2+} intracelular.

Relajan directamente el músculo liso bronquial y vascular, inducen diuresis, incrementan la secreción gástrica ácida e inhiben las contracciones uterinas. Así mismo poseen un débil efecto inotrópico y cronotrópico, y estimulan el SNC y la respiración (mediada centralmente).

Indicaciones y dosis

Son útiles por sus efectos broncodilatadores en pacientes con insuficiencia miocárdica y/o edema pulmonar. Tienen un bajo índice terapéutico, lo que requiere una dosificación cuidadosa.

Efectos adversos

Están contraindicadas en pacientes hipersensibles a las xantinas, incluyendo teobromina y cafeína, así como a la etilendiamina. Deben administrarse con precaución en pacientes con enfermedades cardiacas graves, úlceras gástricas, hipertiroidismo, insuficiencia renal o hepática, hipoxia grave e hipertensión intensa. Producen estimulación del SNC e irritación GI por cualquier ruta. En perros y gatos pueden producir náuseas, vómito, insomnio, incremento del ácido gástrico, diarrea, polifagia, polidipsia y poliuria. Los efectos adversos en caballos son dependientes de la dosis e incluyen nerviosismo, excitabilidad auditiva, táctil y visual, temblores, diaforesis, taquicardia y ataxia. En caso de intoxicaciones graves se producen alteraciones nerviosas y disritmias cardiacas. Las taquicardias y los efectos en SNC se consideran los aspectos de toxicidad más graves que ponen en riesgo la vida del paciente.

Aminofilina

Puede encontrarse en forma de polvo o gránulos. Es de color blanco a amarillo, tiene sabor amargo, olor amoniacal y pKa de 5. La aminofilina es soluble en agua. Al exponerse al aire libre tiene la capacidad de absorber CO_2, pierde la etilendiamina y libera la teofilina, la cual precipita en solución.

Farmacodinámica

Causa la reabsorción extrarrenal de Na^+ y Cl^-. Su efecto diurético es rápido pero débil.

Indicaciones y dosis

La aminofilina provoca dolor local cuando se administra por vía IM, y sólo ocasionalmente se recomienda administrarla por esta vía.

Pequeñas especies: la dosis es de 25-100 mg c1-8 h/día por VO; por vía IM la dosis de 1.8-7.5 mg/kg.

Perros: la dosis es de 10 mg/kg c8 h por VO, IM, o IV y hasta 20 mg/kg cuando se utilice la presentación de liberación sostenida.

Gatos: la dosis es de 5 mg/kg c8-12 h por vía oral.

Caballos: debe diluirse en al menos 100 ml de solución salina y administrarse lentamente (no más de 25 mg/min); la dosis es de 4-7 mg/kg c8 h por vía oral.

Efectos adversos

Por VO puede producir irritación gástrica e hiperexcitabilidad, y por vía IV, arritmias cardiacas.

Interacciones

La aminofilina inyectable es compatible con soluciones que se administran por vía IV. Físicamente es compatible con amobarbital sódico, toilato de bretilio, gluconato cálcico, succinato sódico de cloranfenicol, fosfato sódico de dexametasona, clorhidrato de dopamina, lactobionato de eritromicina, heparina sódica, hidrocortisona sódica, clorhidrato de lidocaína, sulfato de mefentermina, meticilina sódica, metronidazol con bicarbonato sódico, pentobarbital sódico, fenobarbital sódico, KCl, secobarbital sódico, bicarbonato de Na^+, sodio yodado, sulfato de terbutalina, tiopental sódico y clorhidrato de verapamilo.

Se informa que es compatible con sulfato de amikacina, ácido ascórbico, sulfato de bleomicina, cefalotina sódica, cefapirina sódica, fosfato de clindamicina, fosfato de codeína, corticotropina, dimenhidrato, clorhidrato de dobutamina, clorhidrato de doxorrubicina, clorhidrato de adrenalina, gluceptato de eritromicina, clorhidrato de hidralazina, clorhidrato de hidroxizina, insulina, clorhidrato de isoproterenol, bitartrato de levorfanol, clorhidrato de meperidina, clorhidrato de metadona, metilprednisolona sódica, sulfato de morfina, nafcilina sódica, bitartrato de noradrenalina, oxitetraciclina, penicilina G potásica, lactato de pentazocina, clorhidrato de procaína, edisilato de proclorperazina, clorhidrato de promazina, clorhidrato de prometazina, sulfisoxazol, clorhidrato de tetraciclina, clorhidrato de vancomicina y complejo de vitamina B.

Teofilina

La teofilina es un polvo blanco cristalino, inodoro y de sabor amargo. Es muy soluble en alcohol y soluble en agua a pH de 7, pero la solubilidad se incrementa con el pH.

Farmacocinética

Al administrarse por VO la tasa de absorción es limitada principalmente por su disolución. En estudios realizados en gatos, perros y caballos, la biodisponibilidad después de la administración oral es cercana al 100% cuando no se usan productos de liberación sostenida. Se distribuye a líquido extracelular y líquidos tisulares, atraviesa la placenta y se distribuye hacia la leche. En dosis terapéuticas en perros la unión a proteínas es de 7-14%. El Vd en perros es de 0.82 L/kg, en gatos de 0.46 L/kg y en caballos de 0.85-1.02 L/kg. En seres humanos se metaboliza en el hígado, donde se convierte en 3-metilxantina, la cual tiene un efecto broncodilatador débil. La depuración renal sólo contribuye con 10% de la depuración plasmática. La vida media de eliminación es de 5.7 h en perros, 7.8 h en gatos, 11 h en cerdos y 11.9-17 h en caballos.

Efectos adversos

Puede provocar arritmias cardiacas o empeorarlas. El tratamiento de la intoxicación por teofilina consiste en vaciamiento gástrico y administración de carbón activado y catárticos; los pacientes con alteraciones nerviosas pueden recibir diazepam y ventilación artificial. Si se produce hipertermia puede tratarse con fenotiazinas, y la taquicardia con propranolol. Al parecer la teofilina aumenta el ácido úrico sérico.

Interacciones

El fenobarbital y la fenitoína pueden disminuir el efecto de la teofilina. Cimetidina, eritromicina, alopurinol, tiabendazol, clindamicina y lincomicina lo incrementan. Pueden producirse sinergismos tóxicos cuando la teofilina se usa junto con simpaticomiméticos (en especial efedrina) o posiblemente isoproterenol. Junto con halotano, aumenta la incidencia de disritmias cardiacas. La teofilina con ketamina aumenta la incidencia de problemas nerviosos.

Indicaciones y dosis

PERROS: la dosis es de 5-7 mg/kg c8 h por VO, IM, o IV y hasta 20 mg/kg cuando se utilice la presentación de liberación sostenida.

GATOS: la dosis es de 4.25 mg/kg c8-12 h por vía oral.

CABALLOS: debe diluirse en al menos 100 ml de solución salina y administrarse lentamente (no más de 25 mg/min); la dosis es de 10-15 mg/kg c12 h por vía oral.

Organomercuriales

Mercuridín

Farmacodinámica

Inhibe el transporte de cloro en la porción gruesa ascendente del asa de Henle. Su efecto diurético es rápido e intenso.

Indicaciones y dosis

Antiguamente se usaba en la terapéutica del edema. Puede administrarse por vía SC, IM o intravenosa.

EQUINOS: se administran 100 a 200 mg/kilogramo.

PEQUEÑAS ESPECIES: la dosis es de 2 mg/kg una vez al día.

Efectos adversos

Puede producir fibrilación ventricular, hipocaliemia y alcalosis, agranulocitosis, nefrotoxicosis, alergia aguda, náusea, vómito y fiebre.

Cloruro de mercurio

El cloruro de mercurio fue uno de los diuréticos más utilizados en el siglo XVI, pero su toxicidad obligó a reemplazarlo por los mercuriales orgánicos, como el mersalilo. Éste se administraba por vía IM y se le combinaba con teofilina.

Otros diuréticos mercuriales importantes desde el punto de vista clínico fueron los mercuriopropanoles y los mercuriopropilos (derivados de ácidos orgánicos). Constituyeron uno de los adelantos iniciales en el tratamiento del edema. Sin embargo, tenían muchas desventajas, entre ellas su escasa absorción por VO y su muy alta toxicidad, con reacciones secundarias diversas y que incluyen muerte repentina por fibrilación ventricular, alergia aguda, náusea, vómito, fiebre, urticaria y trastornos hematológicos graves, incluyendo agranulocitosis. Es más fácil que suceda envenenamiento sistémico con mercuriales si la función renal está afectada. Estos fármacos han sido retirados del mercado y por tanto del uso clínico.

Conclusión

En resumen, para los diuréticos mencionados pueden considerarse los siguientes aspectos importantes.

- Las xantinas (teofilina, teobromina, aminofilina y cafeína) son muy débiles como diuréticos, por lo que se prefieren en otras circunstancias, como en el broncospasmo y el asma cardiaca.
- Los mercuriales orgánicos son potentes, pero demasiado tóxicos y ya no se usan en medicina veterinaria.
- Las tiazidas son cuatro a cinco veces menos potentes que los mercuriales, pero se recomiendan por su efecto moderado en situaciones crónicas o de gravedad menor. Es importante recordar que las tiazidas no tienen efecto cuando la función renal está deprimida o bloqueada.
- Los diuréticos osmóticos (manitol) se recomiendan en casos de edema traumático y en el glaucoma.
- Los inhibidores de la anhidrasa carbónica tienen efecto débil y algunos efectos colaterales indeseables. Se contraindican en acidosis aguda e insuficiencia renal o hepática.
- Los diuréticos que disminuyen la excreción de K^+ son débiles, pero útiles en la hipocaliemia. Son convenientes cuando se combinan con otros diuréticos, y se recomiendan cuando hay cirrosis hepática y nefrosis. Son eficaces también en la insuficiencia cardiaca congestiva que no reacciona a otros diuréticos. La furosemida y el ácido etacrínico son los diuréticos más potentes. Son útiles en casos de oliguria e insuficiencia renal aguda que no han respondido a otros diuréticos utilizando dosis altas de furosemida.

Aparte del efecto terapéutico de los diuréticos en problemas edematosos, se les ha utilizando en el tratamiento de:

a) Hipercalcemia en perros, mioglobinemia, envenenamiento (polietilenglicol), edema cerebral y edema pulmonar de origen tóxico o alérgico.
b) Insuficiencia cardiaca congestiva. Los estudios más recientes sobre la terapéutica de este padecimiento indican que el empleo de diuréticos, por lo general combinados con un agente ahorrador de potasio o bien complementando éste, es la primera elección para resolver el problema. En segundo lugar, se han recomendado vasodilatadores y más específicamente inhibidores de la enzima convertidora de angioten-

sina (ECA). La tercera opción una vez habiéndose asegurado el efecto de estos fármacos es el uso de estimulantes cardiacos directos. Aunque no se tiene mucha experiencia en medicina veterinaria con otros agentes aparte de los digitálicos, éstos son mucho más tóxicos en perros y gatos; por ello se recomiendan los inhibidores de la fosfodiesterasa como amrinona y amilrinona, o un agente novedoso como la forseolina, que exigen menos esfuerzo al miocardio.

Los diuréticos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina mejoran la perfusión renal, disminuyendo la producción de renina-angiotensina-aldosterona por el aparato yuxtaglomerular; esto reduce la retención de Na^+ y agua y, por tanto, la volemia. Además de disminuir la angiotensina, hay decremento de la resistencia periférica, lo que permite una perfusión más adecuada con el gasto del ventrículo izquierdo. La precarga tiende a disminuir y la poscarga a aumentar, con lo que se rompe el ciclo autopropagante de la insuficiencia cardiaca congestiva, muchas veces sin utilizar digitálicos. El uso de digitálicos como primera elección terapéutica en la insuficiencia cardiaca congestiva es un procedimiento que conduce a yatrogenias.

Parte XI

Corticosteroides suprarrenales, dimetilsulfóxido (DMSO) y antihistamínicos

53

Corticosteroides suprarrenales sintéticos y dimetilsulfóxido (DMSO)

Este capítulo comprende:

Generalidades de los corticosteroides suprarrenales sintéticos

Las glándulas suprarrenales se encuentran situadas en los polos anteriores de los dos riñones, y cada una de ellas está constituida por dos partes: la médula suprarenal y la corteza suprarrenal. La corteza y la médula son dos porciones con origen embrionario distinto: la corteza se desarrolla a partir del mesodermo y secreta hormonas esteroides semejantes al colesterol, mientras que la médula se origina del ectodermo y secreta adrenalina y noradrenalina, ambas catecolaminas (semejantes a la tirosina). Contrariamente a lo que mencionan muchos autores, existen pruebas de una estrecha relación entre las dos porciones.

La médula está constituida por tejido cromafínico, que posee gran afinidad por tinturas o colorantes, y también se sabe que las catecolaminas influyen en el flujo sanguíneo a través de la corteza.

La corteza consiste en tres capas o zonas que producen diferentes esteroides:

1. *Glomerular:* mineralocorticoides, corticosterona (escasa) y desoxicorticosterona
2. *Fascicular:* glucocorticoides, cortisol (hidrocortisona o complejo F), cortisona y corticosterona (muy escasa), denominadas de manera genérica corticoides
3. *Reticular:* esteroides sexuales, andrógenos, estrógenos y progesterona

La farmacología de los esteroides nace con los descubrimientos de Bearden en 1897 y de Edar Allen en 1923, que permitieron identificar y comprender los procesos reproductivos. En la actualidad, aún se utilizan los esteroides sexuales como anabólicos (solos o combinados con otros) y para el tratamiento de algunas enfermedades del aparato reproductor. Por otro lado, los corticoides o glucocorticoides a diario son utilizados ampliamente en la clínica veterinaria. Ello hace necesario que cuando se empleen ambos grupos de esteroides se lleve a cabo un tratamiento racional, para lograr una terapéutica adecuada y evitar a la vez los efectos colaterales indeseables; es conveniente entonces considerar en esta breve revisión el margen metabólico de los esteroides naturales, sus efectos en el organismo, su farmacocinética, su empleo clínico y las formas y vías de administración en los animales domésticos.

Se denomina esteroide a toda aquella sustancia que tiene como núcleo común el ciclopentano perhidrofenantreno, como son esteroles, ácidos biliares, hormonas sexuales (femeninas y masculinas), corticosteroides suprarrenales, vitamina D, saponinas y glucósidos cardiacos.

Esteroidogénesis

Este término implica por definición la biosíntesis de compuestos esteroides a partir de moléculas precursoras simples como son glucosa, colesterol y acetato. Cabe aclarar aquí que existen muchos esteroides importantes no hormonales como ergosterol, colesterol, ácidos biliares, etcétera.

Todas las hormonas esteroides poseen una estructura común formada por cuatro anillos designados A, B, C y D y un núcleo llamado ciclopentano perhidrofenantreno, con átomos de carbono numerados del 1 al 19. Se ha sugerido que los 17 carbonos básicos (menos los grupos metilo) sean llamados gonano, que un grupo metilo angular agregado, que representa al C_{18}, se denomine estrano (estructura original de los estrógenos) y que la adición de grupos metilo e hidrógeno en el C_5 se denomine androstano (estructura original de los andrógenos). Esta última estructura representa la adición de dos carbonos o más en la posición 17, que dan origen al pregnano (precursor de las progestinas y corticoides suprarrenales); de lo anterior se deducen importantes generalidades:

1. Los esteroides C_{18} son estrógenos.
2. Los compuestos C_{21} son corticoides suprarrenales o progestinas.
3. Se puede mencionar otro aspecto importante sobre la estructura y actividad de los corticosteroides: puede haber o no un grupo oxigenado en C_{11}, ya sea en forma de O_2, OH o cetona, y si están presentes influyen en el metabolismo electrolítico; la aldosterona es la única excepción.

Cuando se descubrieron las hormonas esteroides existía la creencia general de que cada órgano endocrino (corteza suprarrenal, testículos, ovarios) elaboraba sus propios esteroides característicos a través de un sistema biosintético particular. Hoy se conocen tres procesos básicos que ocurren durante la biosíntesis; los dos primeros pasos quizá son iguales en los diversos órganos, y las últimas reacciones ya son las específicas para cada glándula.

- El primer paso es la biosíntesis de colesterol a partir de acetato.
- El segundo incluye la producción de compuestos que sirven como precursores intermediarios de las hormonas.
- La tercera y última fase comprende cambios muy leves, p. ej., procesos de hidroxilación, adición de una cetona, etc., que dan por resultado el producto final.

La modificación de la estructura base de los esteroides ha permitido generar compuestos con actividad

más específica; por ejemplo, la halogenación aumenta la actividad antiinflamatoria y mejora la actividad mineralocorticoide; el aumento de enlaces dobles, como el caso de prednisona a prednisolona, también incrementa la capacidad antiinflamatoria sin modificar la acción mineralocorticoide; igualmente se logra un efecto mayor con la adición de dobles enlaces de grupos halogenados y mediante la sustitución de metilos, como en el caso de triamcinolona y dexametasona, que es su análogo 16-metilo.

Secreción de glucocorticoides

Existen tres procesos fundamentales en la liberación de glucocorticoides:

1. El hipotálamo libera el factor liberador de corticotropina (CRF) que actúa sobre el lóbulo anterior de la hipófisis para estimular la producción de ACTH.
2. La ACTH interactúa con los receptores situados en la superficie de las células de la corteza suprarrenal para estimular e incrementar el nivel de secreción de cortisol.
3. El cortisol se libera desde la zona reticular de la corteza suprarrenal bajo influencia de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH).

El SNC es capaz de controlar y regular el nivel de producción de cortisol y variar esta cantidad en función de diferentes condiciones como temperatura, estrés, traumatismos, etc. Existe un ritmo natural de secreción de cortisol; por ejemplo, en los perros el nivel máximo de secreción se presenta por la mañana, y en los gatos se observa durante la tarde.

Existe un importante efecto de retroalimentación inhibitoria del cortisol, el cual, una vez liberado de la corteza suprarrenal, inhibe la producción de ACTH por el lóbulo anterior de la hipófisis y por el hipotálamo. Este mecanismo inhibitorio puede ser activado también por los glucocorticoides sintéticos durante el tratamiento, ya que éstos suprimen la producción natural de cortisol, y si el tratamiento fuese prolongado podría provocar insuficiencia corticosuprarrenal secundaria (fig. 53-1).

En el cuadro 53-1 se presentan las potencias relativas de mineralocorticoides y glucocorticoides de los principales compuestos de este grupo. Es importante hacer notar la capacidad inductora del parto que poseen los compuestos que tienen la sustitución 16-metilo. Los glucocorticoides más estables son dexametasona y acetato de metilprednisolona, que a temperaturas de 15-30°C tienen vida de almacenamiento promedio de seis meses; ya reconstituidos tiene mayor estabilidad, pero su biodisponibilidad es menor. Los ésteres de glucocorticoides, como el acetato de dexametasona, requieren solventes complejos como el propilenglicol, y aun con él se llega a sedimentar el principio activo.

Farmacodinámica

La mayoría de los efectos de las hormonas esteroideas son mediados por la interacción con receptores específicos en las células blanco. Los receptores hormonales esteroideos son específicos para las distintas clases de esteroides (p. ej., glucocorticoides, mineralocorticoides, andrógenos, estrógenos).

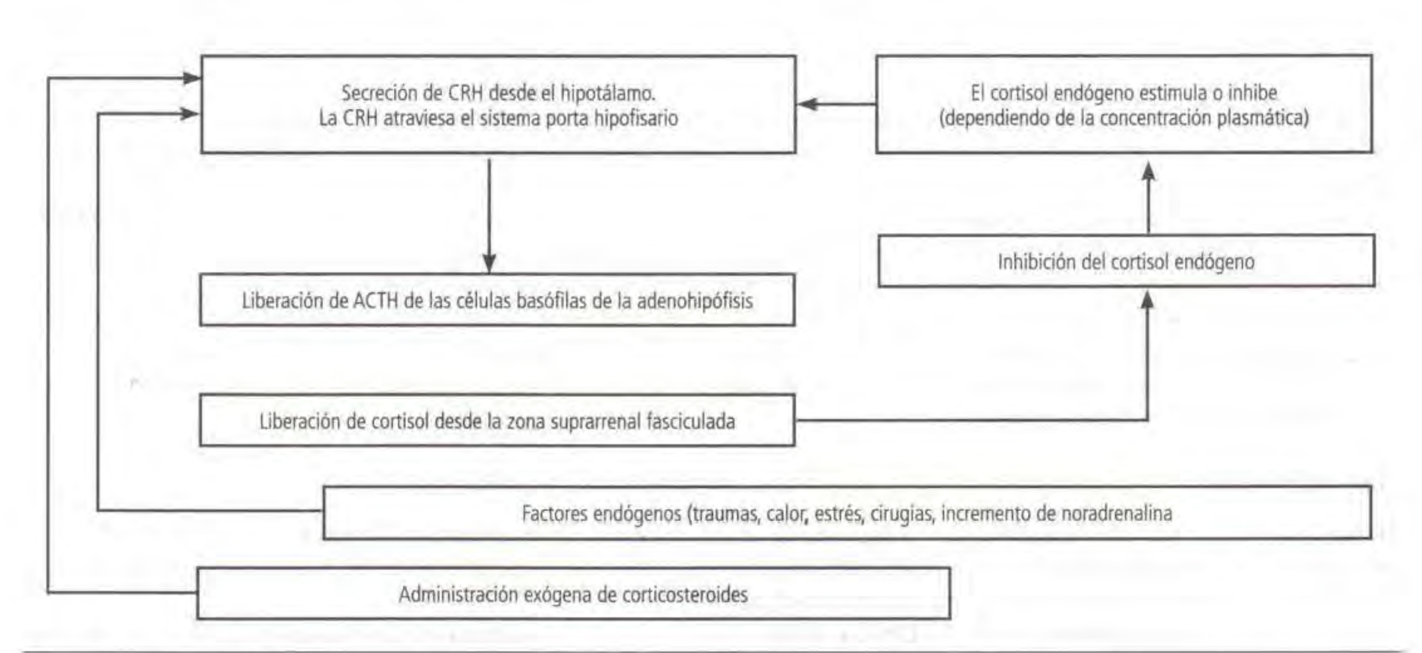


Fig. 53-1. Producción de glucocorticoides.

Cuadro 53-1. Características antiinflamatorias y farmacológicas de los principales glucocorticoides

Compuesto	Potencia antiinflamatoria relativa	Potencia mineralocorticoide relativa
Cortisona	0.8	2+
Hidrocortisona	1	2+
Prednisona	3.5	1+
Prednisolona	4	1+
Metilprednisolona	5	0
Triamcinolona	5	0
Dexametasona	30	0
Betametasona	250	0
Flumetasona	250	–

El mecanismo de acción de los esteroides tiene la siguiente secuencia:

1. Movimiento (paso) del esteroide a través de la membrana y ulterior unión a receptores en el citosol. Es probable que estas proteínas (receptores) se originen en el núcleo y entonces migren al citosol al estar presente el glucocorticoide.
2. Durante la unión se libera una proteína conocida como "proteína de choque térmico" (hsp 90), la que puede desarrollar alguna función en los efectos del esteroide.
3. El complejo esteroide-receptor se transporta al núcleo, en donde se une a los elementos de respuesta a los glucocorticoides en diferentes genes, alterando su expresión. El esteroide facilita que el receptor se una al DNA. La mayoría de las acciones se regulan en el núcleo.

Es probable que los efectos rápidos de los esteroides en el flujo de iones y la permeabilidad vascular sean independientes de la síntesis proteínica. Sin embargo, se han identificado receptores específicos para los glucocorticoides asociados a la membrana que pueden estar implicados en los efectos rápidos de estos agentes en caso de choque. Además de los efectos que se mencionan enseguida, los glucocorticoides tienen una importante acción fisiológica, como la que logra el cortisol del suero fetal para que se inicie el parto.

Efectos fisiológicos

Se ha intentado dar una explicación congruente al variado efecto de los glucocorticoides a diferentes niveles o en distintas estructuras; se afirma que a nivel nuclear pueden activar ciertas polimerasas de DNA e inhibir otras, con lo que el genoma de cada tejido se expresa de diferente modo. Los glucocorticoides a veces tienen efectos que se consideran antagónicos, ya que por ejemplo pueden aumentar la síntesis de proteínas (enzimas) en el hígado, mientras que en la mayoría de los tejidos actúan inhibiendo la síntesis proteínica (como en los tejidos linfoide, muscular, óseo, epitelial y conectivo).

Efectos metabólicos

Los principales efectos metabólicos de los esteroides son:

- Producen la lipólisis de los depósitos de grasa periféricos y los aumentan en el tórax y abdomen.
- Promueven la gluconeogénesis hepática.
- Deprimen la síntesis de proteínas de los tejidos periféricos; aumentan el catabolismo proteínico en el tejido muscular; aumentan la utilización hepática de aminoácidos y estimulan e inducen la síntesis proteínica en este órgano.
- Inhiben la síntesis de DNA y la mitosis.
- Inhiben el uso de glucosa e incrementan sus valores sanguíneos; causan glucosuria.
- Retienen Na y favorecen la eliminación de K; provocan polidipsia y poliuria.
- Inducen el adelgazamiento de la piel.
- Deprimen la actividad fibroblástica en el hueso; causan osteoporosis por antagonismo con la vitamina D; alteran la matriz osteoide (hueso); aumentan la excreción renal de calcio.

Efectos en el SNC

- Disminuyen el umbral de excitabilidad del SNC y por ello aumenta la tendencia a desarrollar estados convulsivos.
- Cuando se administran durante estados depresivos provocan euforia.

Efectos en el sistema cardiovascular

- Aumentan el volumen plasmático por retención de Na y excreción de potasio.
- Promueven la respuesta vascular a las catecolaminas (adrenalina, noradrenalina, dopamina) y por ello se menciona que facilitan la presentación de laminitis.
- Causan vasoconstricción cuando se aplican por vía tópica.
- Tienen efecto inotrópico positivo.
- Protegen el lecho capilar.

Efectos en el sistema hemático

- Estimulan la eritropoyesis y la producción de plaquetas.
- Previenen la proliferación de fibroblastos y colágena.

Efectos en el sistema inmunitario

- Disminuyen la cantidad de tejido linfático, incluyendo la involución del timo.
- Causan inmunosupresión en grandes dosis; inhiben la migración y la capacidad fagocítica de los neutrófilos, evitando su activación y la liberación de factores inflamatorios. Bloquean la destrucción de lisosomas, previniendo la liberación de hidrolasas inespecíficas; se dice que este mecanismo se debe al efecto inhibitorio que tienen los glucocorticoides sobre el metabolismo celular de los neutrófilos.
- En dosis terapéuticas al parecer no afectan los niveles de producción de interferón.
- Causan eosinopenia (aún no hay datos precisos).
- Inducen monocitosis (efecto aún no bien conocido).
- Los glucocorticoides inhiben la liberación de ácido araquidónico y al factor de agregación plaquetario (FAP) en los pulmones y macrófagos, al aumentar la liberación de una proteína llamada lipocortina, que inhibe las enzimas fosfolipasas A_2 y C en la membrana celular, con lo que se inhibe la formación de prostaglandinas, leucotrienos y FAP.
- Inhiben en grado significativo los efectos inmunitarios en el linfocito T al inhibir la expresión de las citocinas a nivel de la transcripción. El complejo glucocorticoide-receptor activado puede unirse a factores de transcripción preinflamatorios clave (p. ej., ap-1), tal vez por medio de la reducción de la vida media de los RNAm de la citocina.
- Actúan de manera indirecta al inducir la expresión del factor de transformación del crecimiento (TGF)-β, el que a su vez bloquea la inmunidad de las células T.
- En mayor o menor medida algunos glucocorticoides son capaces de bloquear la quimiotaxis leucocitaria; por ejemplo, la hidrocortisona causa una ligera inhibición, mientras que prednisolona y prednisona no tienen efecto y se menciona que la dexametasona es capaz de estimularla. De cualquier forma, parece ser que las acciones de reducir las defensas celulares que muestran los glucocorticoides pueden contrarrestarse con la administración VO de vitamina C. Esta interacción no está confirmada, pero se ha ensayado en bovinos para evitar la posible interferencia de los glucocorticoides en las defensas a nivel pulmonar, ya que por su estructura anatómica y por la notable desproporción entre la capacidad ventilatoria y la masa corporal en esta especie, el aparato respiratorio resulta ser un sitio muy sensible a las infecciones.
- Los glucocorticoides disminuyen (*in vitro*) la producción de la fase inicial de citocinas-interleucina (IL)-Iβ, del factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α) y de las citocinas inmunomediadoras IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-10, IL-12 e IFN-γ. También se inhibe la producción del antiinflamatorio IL-10.

Efectos en el aparato digestivo

- Facilitan la absorción de grasas.
- Aumentan las secreciones intestinales y gástricas (puede resultar grave en pacientes con úlceras y/o medicados con antiinflamatorios no esteroideos).
- Provocan adelgazamiento de la mucosa gástrica.
- Disminuyen la producción de moco.
- Inhiben la absorción de calcio.

Farmacocinética

Los corticosteroides producidos por el organismo y los glucocorticoides que se administran se encuentran unidos en gran medida a las proteínas plasmáticas (hasta un 75%), sobre todo a una globulina llamada transcortina; otro 10 a 15% se une a la albúmina y el resto queda en forma libre. La unión es débil y reversible, y cuanto más polar sea el compuesto, tanto más débilmente estará unido, como es el caso del cortisol.

Indicaciones y dosis

A pesar de la gran cantidad de bibliografía que existe sobre el uso de los corticosteroides en el ser humano y los animales para el tratamiento de una gran variedad de trastornos, muchos de los fundamentos e indicaciones de dichos tratamientos aún son dudosos en la práctica. La dosis de esteroides sintéticos que se requiere para producir un efecto determinado es mucho menor que las que se requieren de los naturales, ya que las moléculas esteroides sintéticas casi no se unen a la globulina de unión cortisol (GUC), además de que son metabolizados más lentamente. Cuando se utilicen corticoides en la terapéutica de reemplazo, debe considerarse que hay que reemplazar tanto los glucocorticoides como los mineralocorticoides.

Cuando se requiere administrar glucocorticoides durante un periodo largo puede utilizarse la terapéutica de día alterno, la cual se asemeja al patrón de secreción natural de glucocorticoides. Se basa en que el cortisol se secreta normalmente en un ciclo diurno, con lo cual se reducen marcadamente los efectos adversos y es mínima la supresión del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenales (HHS). Es decir, la secreción suprarrenal y los valores plasmáticos son más altos durante las primeras horas de la mañana y más bajos por la tarde, por lo cual los esteroides exógenos se deben administrar de una manera similar a este patrón, con una dosis simple de un esteroide de acción corta o intermedia y en cantidades equivalentes a la dosis total administrada en un periodo de 48 h. Aún no se conocen los beneficios de este esquema de dosificación en el ser humano, pero el beneficio directo en pequeñas especies es que disminuyen los casos en que se inhibe el funcionamiento del eje HHS, siempre y cuando el intervalo y la forma de dosificación sean las adecuadas para evitar la inhibición de este eje. Se ha indicado que un glucocorticoide de corta duración, como la cortisona, lo inhibe durante 1½ días y por ello se adopta el plan de dosificación en días alternos.

Antiinflamatorios. Uno de los efectos farmacológicos más importantes de los glucocorticoides cuando se administran en dosis terapéuticas es su capacidad de prevenir o abatir la respuesta inflamatoria. La concentración de anticuerpos circulantes no se altera notoriamente, pero sí se deprime la liberación rápida de los anticuerpos nuevos que se forman. El cortisol y sus derivados en dosis terapéuticas suelen ejercer un efecto inhibitorio sobre el proceso inflamatorio y pudiera ser que el tratamiento interfiriera en la cicatrización; se sabe que la inflamación puede ser de utilidad para ayudar al organismo a bloquear la difusión del agente nocivo, pero en otros casos esa misma inflamación puede ser dañina para el animal, como en el lupus eritematoso, en el que el paciente puede beneficiarse con la terapia de corticoides.

El uso de glucocorticoides por vía intraarticular permite reducir el proceso inflamatorio en esta zona y promueve la síntesis de líquido sinovial normal, con lo que se alivia el dolor en casos de artritis traumática, procesos artríticos no sépticos y en otras inflamaciones no contaminadas. Es evidente que se debe eliminar la causa primaria de la inflamación, pero el uso de glucocorticoides se justifica porque acorta el tiempo de la recuperación en equinos y bovinos. La aplicación intraarticular es una de las prácticas más comunes. Tomando en cuenta que estos fármacos disminuyen el volumen del líquido sinovial, se ha recomendado que no se apliquen más de tres inyecciones intraarticulares, pues reducen la lubricación y pueden inducir desmineralización de las superficies articulares, lo cual agravaría el problema.

Antipruríticos. Suprimen la comezón y son útiles en reacciones alérgicas, dermatitis, asma bronquial aguda, asma felina, dermatitis alérgica, urticaria e inflamación conjuntival, así como en el control de lupus eritematoso discoide y sistémico, pénfigo, etcétera.

Terapia de trastornos diversos. Los glucocorticoides son útiles en la terapia de mastocitomas, poliomielitis, anemia hemolítica autoinmunitaria, trombocitopenia y artritis reumatoide. Son eficaces para tratar algunas enfermedades neoplásicas, especialmente el complejo de la leucemia y el mieloma múltiple. Los esteroides destruyen directamente las células neoplásicas e inhiben la utilización de la glucosa por el tumor. También poseen un efecto benéfico al reducir la hipercalcemia, que en ocasiones se presenta en el linfosarcoma.

Así mismo se han utilizado en choques de diverso origen como el hipovolémico, el calórico, etc. Los glucocorticoides se recomiendan en caso de choque séptico ya que estabilizan el lecho capilar, aunque no se ha detallado el mecanismo por el cual logran este efecto.

Sustitución de corticosteroides. Se administran para sustituir la deficiencia de corticosteroides en la enfermedad de Addison. Cuando se administran por periodos prolongados en animales que no padecen esta enfermedad, se debe evitar la interrupción brusca del tratamiento, pues podría originarse el síndrome de Addison (hipoadrenocorticismo) por hipofunción del eje hipotalámo-hipófisis-corteza suprarrenal; para evitarlo se recomienda la suspensión gradual del fármaco por lo menos a lo largo de 10 días.

Antes de cualquier terapéutica con esteroides, el clínico debe sopesar las ventajas y desventajas del programa de administración en cada caso; como regla general, una sola dosis de glucocorticoides en la cantidad recomendada no ejercerá efectos de supresión en el eje HHS. También es conocido el hecho de que los tratamientos con estos fármacos durante pocos días, o cuanto mucho por una o dos semanas, no inducirán efectos adversos significativos; sin embargo, en la terapéutica de larga duración se presentan invariablemente acciones indeseables y atrofia de la glándula suprarrenal.

Bovinos: los glucocorticoides se pueden administrar en la terapéutica de la cetosis en bovinos, teniendo en cuenta que es esencial tratar la causa primaria de deficiencia energética con soluciones glucosadas. Los efectos que tienen los glucocorticoides en los animales con cetosis son:

- Aumentan la cantidad de glucosa sanguínea, efecto que puede persistir 24-48 horas.
- Deprimen la utilización periférica de glucosa y estimulan la gluconeogénesis.
- Incrementan la producción de oxalacetato y sus intermediarios.
- Aumentan la concentración de aminoácidos glucogénicos.
- Incrementan el apetito.
- Disminuyen el catabolismo proteínico.

El uso de glucocorticoides se debe hacer bajo vigilancia clínica, ya que el efecto benéfico inicial puede agravar el cuadro de cetosis debido a la disminución de la disponibilidad de glucosa tisular, en particular si el tratamiento no es complementado adecuadamente con una fuente de energía y corrección de la acidosis.

En vacas, los glucocorticoides también se han utilizado para inducir el parto; se pensaba que podían reducir el tiempo de atención médica del hato y permitirían programar el parto con base en las necesidades de los programas de alimentación. Sin embargo, una desventaja de esta práctica es que induce el nacimiento de becerros débiles, los cuales tienen dificultades para tomar calostro; esto disminuye la viabilidad del producto y aumenta el número de retenciones placentarias. Tanto en vacas como en cerdas, la $PGF_{2\alpha}$ ha venido a sustituir a los glucocorticoides en la inducción del parto. En este capítulo se presentan las dosis requeridas para este fin, pero se debe aclarar que su administración depende del criterio médico.

Se menciona que los glucocorticoides son útiles en casos de *mastitis*, pues reducen el dolor y la inflamación, además de que interfieren en los efectos de las toxinas bacterianas liberadas en la ubre y junto con antibióticos evitan que prolifere la infección, pero sobre todo reducen la pérdida de tejido mamario, que llega a ser hasta de 40% en infecciones graves. Empero, su uso en la mastitis crea polémica, ya que en los casos de vacas que la padecen y están sometidas a estrés se señala que sus valores de glucocorticoides sobrepasan los límites fisiológicos, y como resultado de esa elevación se inhibe la fagocitosis a nivel de la glándula mamaria. No obstante, algunos autores sostienen que la administración de glucocorticoides mantiene la funcionalidad e integridad de la glándula y se deben aplicar junto con antibióticos, con lo cual disminuye la fibrosis del tejido y teóricamente se facilita el reingreso a la línea de ordeño. En contraste, otros autores sugieren que es mejor no aplicar glucocorticoides pues se reducen las defensas. Se considera que el efecto antiinflamatorio de la dexametasona por vía parenteral desaparece de la glándula mamaria a las 24-48 h, mientras que la actividad inhibitoria de la fagocitosis se mantiene por lo menos tres días. Se ha detectado que los corticocosteroides endógenos están relacionados con los fenómenos de la lactancia, y que el cortisol endógeno en la glándula mamaria produce de manera paradójica un aumento de la fagocitosis; sin embargo, ésta disminuye en grado notable cuando las dosis son mayores. La disyuntiva que tiene el clínico entre recomendar o no los glucocorticoides en problemas de mastitis infecciosa quizá puede resolverse reduciendo las dosis de estos fármacos, pero en este caso se debe considerar que se ha observado que los glucocorticoides se unen más a las glándulas mamarias de vacas que están lactando y que los compuestos sintéticos parecen tener mayor afinidad por el tejido mamario que los naturales, como el caso de la dexametasona, que se une hasta 63% más que el cortisol. La información sobre los beneficios y las contraindicaciones del uso de estos compuestos no aporta aún datos suficientes para desechar o recomendar su uso en el tratamiento de la mastitis en vacas. Quizás el clínico pueda decidir cuándo administrar glucocorticoides en casos de mastitis, si tiene presente que hay cierto tiempo de respuesta inflamatoria la cual lejos de ser fisiológica enmascara una pérdida notable de tejido glandular. Además, no deberá aplicarlos en casos de mastitis por *Nocardia sp.*, mastitis micótica o si sospecha de mastitis por *Mycoplasma sp.* Es necesario insistir que siempre se deben administrar junto con un antibacteriano.

Cuadro 53-2. Esquema de dosificación de glucocorticoides en días alternos

Día	Dosis (mg/animal/día)
1	30
2	25
3	35
4	20
5	40
6	15
7	45
8	10
9	50
10	5
11	50

Perros y gatos: en el cuadro 53-2 se presentan las indicaciones de glucocorticoides en estas especies.

En perros con hipoadrenocorticismo hay una deficiencia de glucocorticoides y mineralocorticoides; cuando se empleen los primeros se deben tomar en cuenta algunos factores, como la velocidad de secreción de los corticosteroides en el perro (cortisol: 75 mg/día, corticosterona: 32 mg/día, desoxicortisol: 0.8 mg/día, aldosterona: 0.8 mg/día y desoxicorticosterona: 0.6 mg/día).

En el cuadro 53-3 se muestran los problemas más comunes en los que es necesario usar glucocorticoides.

Efectos adversos

Por lo general, los glucocorticoides están contraindicados en los siguientes casos:

- Durante la gestación. En la inducción del parto hay un efecto colateral muy conocido que es la retención placentaria, cuya gravedad es relativa, pues se ha comentado que la fertilidad de vacas no se altera si hay o no retención placentaria, pero predispone a la vaca a mayores maniobras de manejo. El uso de glucocorticoides de larga acción o de su combina-

Cuadro 53-3. Problemas más comunes en que es necesario usar glucocorticoides

Condiciones alérgicas	Enfermedades inmunomediadas	Neoplasias	Desórdenes metabólicos	Otras indicaciones
Hipersensibilidad aguda Enfermedades alérgicas de la piel Complejo granulomatoso eosinofílico felino Infiltraciones pulmonares con eosinofilia (IPE) Asma felina Enfermedades pulmonares por parásitos Granuloma pulmonar eosinofílico IPE idiopáticas	Anemia hemolítica Trombocitopenia Lupus eritematoso sistémico Artritis reumatoide Dermatopatías Miopatías	Linfomas Mastocitomas	Hipoadrenocorticismo idiopático Hipoadrenocorticismo yatrógeno Hipercalcemia Seudoparatiroidismo Hiperparatiroidismo primario	Inflamación o edema en el SNC Choque

ción con prostaglandinas no resulta práctico, pues el parto se extiende muchos días y la mortalidad de los neonatos es alta; los glucocorticoides no funcionan si los placentomas ya no son funcionales, p. ej., en la momificación fetal o en los dos primeros trimestres de la gestación. Al parecer el aborto o la inducción al parto se logran mediante una acción de los glucocorticoides sobre los placentomas o sobre la placenta, donde ejercen un efecto similar al que de manera natural tienen los corticosteroides fetales durante el inicio del parto. Disminuyen la producción de progesterona, aumentan la producción de estrógenos y de $PGF_{2\alpha}$; esta última ejerce su efecto luteolítico para agudizar la reducción de los valores de progesterona, con lo que se desencadena el trabajo de parto y se libera también oxitocina.

- Por vía tópica en casos de úlcera corneal.
- Cuando hay datos de infección crónica. Se debe proceder con mucha cautela en infecciones de origen bacteriano, viral o fungal (profundas o superficiales), ya que los glucocorticoides pueden provocar que la infección se disemine y potencie, aunque se administren junto con antibacterianos o fungicidas. En cada caso clínico se debe evaluar la terapia combinada de glucocorticoides + antimicrobianos, pues aunque inicialmente se obtenga un alivio aparente, en la mayoría de las infecciones la condición se agrava después si se continúa la terapia con glucocorticoides.
- En enfermedades óseas generalizadas. Se sabe que la administración intraarticular crónica causa deterioro articular (artropatía esteroide), osteoporosis y alteración de la actividad de condrocitos y osteoblastos, además de que puede inducir una lesión articular por decremento de la sensibilidad. Los glucocorticoides definitivamente no se deben administrar cuando existan infecciones articulares, fracturas, osteoporosis o destrucción de algún tipo.
- Diabetes mellitus.
- Amiloidosis.
- Sarna demodéctica.
- Artritis crónica erosiva.
- Insuficiencia hepática o renal.
- Pancreatitis aguda.
- Colitis ulcerosa y úlceras gástricas y duodenales.

Los efectos colaterales de la terapéutica con glucocorticoides están íntimamente ligados a su acción antiinflamatoria. El catabolismo proteínico es quizás el efecto colateral más marcado y se manifiesta por pérdida de la masa muscular, debilidad y fragilidad capilar (hiperadrenocorticismo o síndrome de Cushing). Debido a la retroacción negativa del cortisol y de sus análogos sintéticos en el eje HHS, se debe considerar que se suprimirá la secreción de hormona liberadora de corticotropina (CRH) y adrenocorticotropina (ACTH), con la consecuente atrofia corticosuprarrenal; por todo ello la insuficiencia corticosuprarrenal secundaria es un resultado inevitable en la terapéutica con cortisol a largo plazo. Véase el cuadro 53-4.

Los glucocorticoides son de dos tipos: *de corta acción* (hidrocortisona, prednisona) y *de larga duración* (dexametasona, betametasona, metilprednisolona, triamcinolona y dexametasona), y poseen muy variados efectos fisiológicos y bioquímicos. A continuación se describen los aspectos farmacológicos más importantes de algunos corticosteroides.

Betametasona

Es un potente corticosteroide de larga duración. El dipropionato de betametasona y el fosfato sódico de betametasona se encuentran disponibles en forma

Cuadro 53-4. Resumen de los efectos adversos de los glucocorticoides

SNC	Metabolismo	Sistema endocrino	Dermatológicos	Inmunitarios	GI	Músculo esquelético
Polifagia Cambio de comportamiento: euforia, hiperactividad, depresión	Hiperglucemia Hiperlipidemia Hepatopatía esteroidea Lipidosis hepática Catabolismo proteínico Lipólisis Disminución del crecimiento	Efecto diabetógeno Disminución de la síntesis de hormona tiroidea Aumento en la síntesis de paratohormona Hiperadrenocorticismo yatrógeno Anestro Hipovitaminosis (vitamina D)	Alopecia Atrofia Calcinosis cutis	Disminución de los efectos sobre bacterias Incremento de riesgos de infecciones	Úlceras GI Pancreatitis Perforación colónica Diarrea Hematoquezia	Miopatía Osteoporosis Inhibición de fibroblastos Decremento de la absorción intestinal de Ca^{2+}

de dipropionato de betametasona y el fosfato sódico de betametasona en suspensión inyectable; son el resultado de la mezcla de dos ésteres. El éster fosfato disódico en solución es hidrolizado para que su efecto como antiprurítico y antiinflamatorio sea más sostenido. En el cuadro 53-5 se encuentran las principales características de la betametasona y sus sales.

Farmacodinámica

Es un antiinflamatorio esteroideo inductor del parto. Su efecto antiinflamatorio es 25-30 veces mayor que el del cortisol, seis veces mayor al de la prednisolona y similar al de la dexametasona. Sus efectos antiinflamatorios los logra por inhibición de las células inflamatorias y supresión de mediadores de la respuesta inflamatoria.

Farmacocinética

Puede lograrse un efecto prolongado con la administración de betametasona en forma de dipropionato. Cuando se administran suspensiones concentradas vía IM o SC se absorbe lentamente y su efecto es más prolongado.

Indicaciones y dosis

La betametasona tiene efecto mineralocorticoide mínimo.

Perros: se utiliza para evitar el prurito asociado con problemas dermatológicos. El dipropionato de betametasona se usa a razón de 0.14-0.27 mg/kg por vía IM, y el fosfato sódico de betametasona en dosis de 0.055-0.11 mg/kg por vía IM o 0.1-0.2 mg/kg cada 12-24 h por VO; el efecto antiprurítico tiene duración aproximada de una a seis semanas. Se puede administrar por vía IM, y si es necesario las dosis pueden repetirse, ajustándolas según la gravedad del caso. Es importante no exceder de cuatro aplicaciones; si se requiere continuar el tratamiento, se recomienda la VO, reduciendo o alternando la dosificación.

Cuadro 53-5. Características farmacológicas de la betametasona

Nombre	Fórmula condensada	Peso molecular	Características
Dipropionato de betametasona	$C_{28}H_{37}FO_7$	504.6 Da	Se encuentra en formulaciones tópicas en combinación con fosfato sódico
Fosfato sódico de betametasona	$C_{22}H_{28}FNa_2O_8P$	516.41 Da	Soluble en agua
Betametasona			Polvo cristalino insoluble en agua; se utiliza por VO

Cuadro 53-6. Características farmacológicas de la dexametasona

Nombre	Fórmula condensada	Peso molecular	Características
Dexametasona	$C_{22}H_{29}FO_5$	392.4 Da	Polvo blanco cristalino inodoro; prácticamente insoluble en agua, muy poco soluble en acetona, alcohol, dioxano y metanol, poco soluble en cloroformo y muy soluble en éter
Isonicotinato de 21-dexametasona	$C_{28}H_{32}O_5NF$	497.5 Da	Polvo amarillo claro, cargado electrostáticamente y casi inodoro
Fosfato sódico de dexametasona	$C_{22}H_{28}FNa_2O_8P$	516.4 Da	Polvo blanco a amarillo claro y cristalino. No tiene olor o puede tener un ligero olor a alcohol y es extremadamente higroscópico. Es muy soluble en dioxano, soluble en agua, ligeramente soluble en alcohol e insoluble en cloroformo y éter

Bovinos y ovejas: para la inducción del parto. Sin embargo, se sabe que los glucocorticoides en dosis elevadas durante el último tercio de la gestación inducen el parto, y en el primer tercio pueden ejercer efectos teratogénicos.

Efectos adversos

No se recomienda administrarla cuando existan infecciones crónicas, excepto en aquellos casos en que se utilice junto con una terapia antimicrobiana. La probabilidad de inducir aborto prematuro en rumiantes es más alta con productos metilados como la betametasona. Se menciona que en perros disminuye el volumen espermático e incrementa la producción de espermatozoides anormales.

Tratamiento de la intoxicación

Se recomienda una interrupción gradual del tratamiento, y cuando se requiere de una terapia prolongada, la dosis se debe reajustar periódicamente, dependiendo de los resultados obtenidos.

Interacciones

Es compatible con heparina sódica, cloruro de potasio, complejo B y soluciones de dextrosa al 5%, de Ringer, de Ringer con lactato y salina.

Dexametasona

La dexametasona es un antiinflamatorio esteroideo eficaz, un agente glucogénico, inductor del parto y capaz de producirlo, además de que sirve para realizar pruebas diagnósticas. Es un análogo sintético de la prednisolona; la sal isonicotinato de 21-dexametasona es un éster de la dexametasona, cuyo nombre químico es pregna-1,4-dieno-3,20-diona-9-fluoro-11,17,21-trihidroxi-16-metil-(11β,16α)-21-isonicotinato; 9-fluoro-11β,17,21-trihidroxi-16α-metil-pregna-1,4-dieno-3.221-(4-piridincarboxilato). El fosfato sódico es el pregna-1,4-dieno-3,20-diona-9-fluoro-11,17-dihidroxi-16-metil-21-(fosfonooxi)-sal disódica-(11β,16α). La cantidad de dexametasona presente puede variar ± 10% de lo indicado por el laboratorio. La disolución del 70% del producto diluido en ácido clorhídrico se logra a los

Cuadro 53-7. Biodisponibilidad de la dexametasona

Especie	Vía-dosis (mg/kg)	Biodisponibilidad (%)
Bovinos	IM: 0.1	67
Perros	IM: 1 (isonicotinato)	40
Equinos	IM: 0.1 VO: 10	67-72 61 ± 19

Cuadro 53-8. Volumen de distribución de la dexametasona

Especie	Dosis (mg/kg)	$Vd_{Área}$ (L/kg)
Bovinos		1.1-1.2
Perros	0.01 0.1 1	1.85 ± 1.16 6.41 ± 2.75 1.11 ± 1.29
Equino		0.906 ± 0.966 1.73 ± 0.48 (en estado estable)

Cuadro 53-9. Vida media ($T_{½}$) de dexametasona e isonicotinato de dexametasona

$T_{½}$	Vía y dosis			
	IM	$T_{½}$	IV	$T_{½}$
Absorción	Bovinos: 0.1 mg/kg	1.2-1.6/h		
Distribución			Bovinos Perros	8-11 min 8-30 min
Eliminación			Bovinos Perros 0.01 mg/kg 0.1 mg/kg 1 mg/kg	4.9-5.9 h 3.2 h 6.9 h 2-2.3 h

45 min. El polvo de uso oral y la presentación inyectable se deben mantener a 2-30°C y estar protegidos de la luz. Las tabletas de dexametasona, fosfato de dexametasona inyectable e isonicotinato de dexametasona inyectable también se deben almacenar en lugares a menos de 40°C, de preferencia a 15-30°C. En los cuadros 53-6 a 53-12 se resumen las características farmacológicas de la dexametasona.

Farmacodinámica

Ejerce sus efectos antiinflamatorios por inhibición de las células inflamatorias y supresión de mediadores de la respuesta inflamatoria. Tiene potencia 25-30 mayor que el cortisol y seis o siete veces mayor que la prednisolona.

Farmacocinética

Cuando la dexametasona actúa como antiinflamatorio es difícil medir el tiempo que dura su efecto, pero el conocimiento de la velocidad de absorción puede utilizarse para tomar decisiones terapéuticas. Algunos productos son específicos para utilizarse en casos de urgencia por vía IM o IV; la absorción es variable, por lo que estas vías no son recomendables. En los animales, los corticosteroides en general se metabolizan en el hígado. En ratas, la dexametasona se une en un 83% a las proteínas. El metabolismo hepático es el primer camino para la eliminación de los corticosteroides, pero en algunas especies se elimina por vía biliar y renal.

Indicaciones y dosis

En bovinos generalmente se administra con prostaglandinas para inducir el parto. Se debe considerar el riesgo de momificación fetal, retención placentaria, metritis o distocias. En el cuadro 53-13 se resumen indicaciones y dosis de la dexametasona.

Otros usos

La dexametasona inyectable en perros y gatos se utiliza como medio de diagnóstico para detectar el hiperadrenocorticismo. Se toma una muestra sanguínea para determinar los valores basales de cortisol; después se administra una dosis de 0.1 mg/kg y a las 4 y 8 h se toman otras muestras sanguíneas. Se define la supresión corticosuprarrenal normal cuando a las 8 h se encuentran concentraciones menores a 1.4 µg de cortisol/dl de sangre. En el caballo también se utiliza para el mismo diagnóstico, pero la dosis es de 0.04 mg/kg y las muestras sanguíneas se toman a las 19-24 h; se establece que existe supresión corticosuprarrenal cuando se encuentran concentraciones menores a 1 µg/decilitro.

La dexametasona se puede utilizar para inducir aborto en perras, y se maneja el siguiente régimen de dosificación:

- 0.2 mg/kg/día/5 días
- al 6º día se administran 0.16 mg/kg/12 h
- al 7º día se administran 0.08 mg/kg/12 h
- al 8º día se administran 0.02 mg/kg/12 h

Cuadro 53-10. Concentraciones séricas de la dexametasona en diferentes especies

Vía y dosis	Equinos	T	Bovinos	T
IM: 0.1 mg/kg	–		42-44 ng/ml	3-4 h
IV: 5 mg/animal	20-35 ng/ml	15 min	–	
VO: 10 mg/animal	4.9 ± 0.17 ng/ml	1 h	–	

Cuadro 53-11. Duración de la supresión del cortisol endógeno con dexametasona						
Especie	**Vía IV**	**T**	**VO**	**T**	**IM**	**T**
Gatos	0.1-1 mg/kg	24 h	0.1 mg/kg	32 h	–	
Perros	–		–		1 mg/kg 0.1 mg/kg 1 mg/kg	2-4 h 9-12 días 21-31 días
Equinos	0.2 mg/kg	18 h	0.2 mg/kg	72 h	0.05 mg/kg (con baja concentración)	1 día

Si la hembra tiene más de 40 días de gestación, con este régimen se expulsa el feto como tal, pero cuando se encuentra entre los 28-35 días, sólo se observa una descarga de líquidos. En 60% de los animales tratados se observa depresión y letargo.

Efectos adversos

La administración IM de dexametasona disminuye en 80% el metabolismo oxidativo de los neutrófilos. El uso de glucocorticoides como la dexametasona reduce la producción de adhesinas de los leucocitos, reduciendo así la migración de éstos a sitios problema. Esto se manifiesta con un aumento en la población de *Staphylococcus aureus* en muestras de leche de vacas con infecciones crónicas.

La dexametasona inhibe las acciones de las interleucinas 1β y 6 de manera dependiente de la dosis. Además, se ha relacionado a los corticosteroides y en particular a la dexametasona con el hígado graso de bovinos, y a esta patología con un decremento de las defensas en general, quizás por inhibición de las mencionadas citocinas.

Interacciones

En ratas el ácido acetilsalicílico disminuye la vida media de la dexametasona y la fenilbutazona suprime por completo su metabolismo, disminuye su tasa de absorción, biodisponibilidad y depuración renal y aumenta su vida media. El uso de dexametasona y antiinflamatorios conjuntamente aumenta las posibilidades de que se presenten gastritis irritativa y úlceras gástricas graves.

Cuadro 53-12. Depuración total de dexametasona		
Especie	**Dosis**	**Depuración**
Bovinos		2.4-2.6 ml/min/kg
Perros	0.01 mg/kg 0.1 mg/kg 1 mg/kg	5.41 ± 1.74 ml/min/kg 9.67 ± 2.7 ml/min/kg 6.4-6.57 ml/min/kg
Equinos	10 mg/animal 0.05 mg/kg	7.98 ± 1.06 ml/min/kg 12.4-12.9 ml/min/kg

Tiempo de retiro

No se tienen datos del tiempo de retiro en vacas lecheras o ganado de engorda. No se debe utilizar en caballos para consumo. Se requieren al menos tres semanas para eliminarla de riñón e hígado y hasta seis días para eliminarla del sitio de inyección.

Flumetasona

Es un antiinflamatorio esteroideo e inductor del parto. Polvo blanco, cristalino y sin olor cuyo nombre químico es 6α,9α-difluoro-16α-metilprednisolona. La presentación inyectable se debe mantener a menos de 40°C, de preferencia a 15-30°C. No debe congelarse.

Farmacocinética

Sigue un metabolismo hepático en animales; sin embargo, la excreción biliar y la depuración renal contribuyen a su eliminación en algunas especies.

Indicaciones y dosis

Perros: para el tratamiento de inflamación (incluyendo la del sistema musculoesquelético), problemas alérgicos, dermatosis y enfermedades de discos intervertebrales la dosis es de 0.15 mg/kg/día por las vías IV, IM o subcutánea.

Para artritis se recomienda la administración intraarticular de 0.15-1 mg/animal.

Gatos: para el tratamiento de inflamación (incluyendo la del sistema musculoesquelético) y dermatosis la dosis es de 0.15 mg/kg cada 12-24 h por la vía IM o intravenosa.

Cuadro 53-13. Indicaciones y dosis de dexametasona

Especie	Indicación	Vía y dosis
Bovinos	Inflamaciones en general y del sistema musculoesquelético	VO: 0.04-0.15 mg/kg/día IM o IV: 0.04 mg/kg/día (fosfato)
	Alergias, dermatosis, inflamaciones en general, oculares y musculoesqueléticas	IM o IV: 0.04-0.15 mg/kg/día
	Cetosis	IM: 0.05 mg/kg (total 25 mg) IM o IV: 0.02-0.04 mg/kg/día (fosfato)
	Como inductor del parto	En la última semana de gestación + prostaglandinas $F_{2\alpha}$ vía IM IM: 0.15 mg/kg/día/5 días (en la última semana de gestación)
	Como inductor del aborto	IM: 0.05 mg/kg (total 25 mg) (después de 100 días de gestación)
	Choque	IM: 0.5-5 mg /kg (fosfato inyectable)
Ovejas	Como inductor del parto	En la última semana de gestación + prostaglandinas $F_{2\alpha}$ vía IM IM: 0.15 mg/kg/día/5 días (en la última semana de gestación)
Equinos	Inflamaciones en general y del sistema musculoesquelético	IV, IM o VO: 0.01 mg/kg/día IM o IV: 0.04 mg/kg/día (fosfato) IM: 0.01-0.15 mg/kg/día (isonicotinato)
	Alergias, dermatosis, inflamaciones en general, oculares y musculoesqueléticas	IV: 0.07-0.15 mg/kg/día
	Choque	0.5 mg/kg (fosfato inyectable)
Perros	Alergias, dermatosis, inflamaciones en general, oculares y musculoesqueléticas	IM, IV o VO: 0.07-0.15 mg/kg/día/3-5 días IM: 0.07-0.15 mg/kg/día (isonicotinato)
	Problemas de discos intervertebrales	0.01-0.04 mg/kg/día (5-20 mg total)
Gatos	Alergias, dermatosis, inflamaciones en general, oculares y musculoesqueléticas	0.04-0.15 mg/kg/día
	Inflamación	IM: 0.07-0.15 mg/kg/día (isonicotinato)
	Choque	IM: 0.5-5 mg/kg (fosfato inyectable)
Cerdos	Choque	IM: 0.5-5 mg /kg (fosfato inyectable)

Bovinos: como antiinflamatorio y para cetosis se usan 1.25-5 mg/día/animal por vía IM o intravenosa.

Equinos: como antiinflamatorio y en trastornos alérgicos la dosis es de 0.04-0.15 mg/kg por la vía IM o IV; en casos de artritis se recomiendan 1.25-2.5 mg/animal por vía intraarticular.

La administración de glucocorticoides por vía intraarticular está indicada cuando se desea evitar la distribución sistémica; la zona de administración debe estar totalmente limpia para prevenir artritis séptica, y el animal no debe hacer ejercicio.

Efectos adversos

No debe administrarse durante el final de la gestación en yeguas, pues aun la aplicación local puede inducir aborto o parto prematuro.

Interacciones

Junto con norgestomet y valerato de estradiol induce sincronización de partos.

Tiempo de retiro

Para carne de bovino el tiempo de retiro es de al menos cuatro días.

Hidrocortisona

Es un antiinflamatorio esteroideo. Su nombre químico es pregna-4-n-3,20-diona,11,17,21-trihidroxi-(11β)-hidrocortisona y su fórmula condensada es $C_{21}H_{30}O_7$. Tiene peso molecular de 362.4 Da. Es un polvo blanco, cristalino y sin olor. Es poco soluble en agua, éter y cloroformo y casi insoluble en acetona y alcohol. Se debe mantener a menos de 40°C, de preferencia a 15-30°C. Su contenido puede variar ± 10% de lo especificado. La disolución en agua de 70% del producto se logra a los 30 minutos.

Farmacodinámica

Su efecto antiinflamatorio es débil y tiene propiedades mineralocorticoides mayores, en comparación con prednisolona o dexametasona.

Farmacocinética

La vida media de la hidrocortisona en el perro es de 0.91 ± 0.06 min. En animales el metabolismo hepático es el primer camino para la eliminación, pero la excreción biliar y renal contribuyen a su eliminación en algunas especies.

Indicaciones y dosis

Perros y gatos: es útil para el tratamiento de insuficiencia suprarrenal. En este trastorno se pueden utilizar tabletas, y se recomienda una dosis de 1-2 mg/kg/día. Sin embargo, generalmente se prefiere otro tipo de glucocorticoides y mineralocorticoides en estos casos. No existen productos de uso veterinario, pero se pueden prescribir formulaciones para seres humanos. Como antiinflamatorio la dosis es de 2.5-5 mg/kg/12 días por vía oral.

Efectos adversos

Produce polifagia, polidipsia, poliuria, úlceras GI, hepatopatías, diabetes, hiperlipidemia, etcétera.

Isofluopredona

Es un antiinflamatorio esteroideo y agente glucogénico. Su nombre químico es acetato de pregna-1,4-dieno-3,20-diona-21-(acetiloxi)-9-fluoro-11,17-dihidroxi-(11β)-isofluopredona; su fórmula condensada es $C_{23}H_{30}O_5$ y tiene peso molecular de 420.4 Da. Como antiinflamatorio es 17 veces más potente que el cortisol y cuatro veces más potente que la prednisolona.

Indicaciones y dosis

El acetato de isofluopredona en suspensión inyectable es útil en el tratamiento de trastornos alérgicos, inflamaciones musculoesqueléticas y oculares, choque (incluyendo el séptico) y mordeduras de serpientes en las dosis siguientes:

Bovinos: 10-20 mg/animal por vía IM. También se utiliza para el tratamiento de cetosis a razón de 10-20 mg/animal IM; se recomienda empezar con la dosis más alta y terminar el tratamiento con la menor. La administración de dosis más altas de las recomendadas y por periodos largos ocasiona hipocaliemia.

Equinos: la dosis es de 5-20 mg/animal por vía IM. Se menciona que puede ser útil en equinos para el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica en dosis de 10-14 mg/día/6 días por vía IM, con lo que se ayuda a mejorar la condición del animal; la dosis se debe reducir paulatinamente.

Cerdos: se administran 0.036 mg/animal por vía intramuscular.

Efectos adversos

Debe usarse con precaución en pacientes con úlceras gástricas; puede producir hepatopatías, diabetes, hiperlipidemia, inmunosupresión, etcétera.

Interacciones

No debe mezclarse con soluciones que se administren por vía intravenosa.

Tiempo de retiro

En cerdos el tiempo de retiro es de siete días. No debe utilizarse en becerros. En bovinos de engorda es de cinco días, y en vacas lecheras, de 72 horas.

Metilprednisolona

En el ratón, la metilprednisolona tiene potencia cinco a seis veces mayor que el cortisol y 1.5 veces mayor que la prednisolona. Una vez reconstituidas, las soluciones deben utilizarse en un periodo no mayor de 48 h. No

Cuadro 53-14. Características químicas de la metilprednisolona

Nombre	Nombre químico	Fórmula condensada	Peso molecular	Características
Metilprednisolona	Pregna-1,4-dieno-3,20-diona-11,17,21-trihidroxi-6-metil-(6α,11β)	$C_{22}H_{30}O_5$	374.4 Da	Polvo blanco cristalino inodoro insoluble en agua, casi insoluble en éter y ligeramente soluble en acetona, cloroformo, alcohol, dioxano y metanol
Acetato de metilprednisolona	Pregna-1,4-dieno-3,20-diona,11,17,21-trihidroxi-6-metil-(6α,11β)	$C_{24}H_{32}O_6$	416.5 Da	Insoluble en agua, escasamente soluble en acetona, alcohol, cloroformo y metanol, ligeramente soluble en éter y soluble en dioxano
Succinato sódico de metilprednisolona	Pregna-1,4-dieno-3,20-diona-21-(3-carboxi-1-oxopropoxil)-11,17-dihidroxi-21-(fosfonooxi)-sal disódica-(11β)	$C_{26}H_{33}NaO_8$	496.5 Da	Polvo blanco o casi blanco, inodoro, higroscópico y amorfo; muy soluble en agua y alcohol, ligeramente soluble en acetona e insoluble en cloroformo

deben ser utilizadas si aparecen turbias o con precipitados.

El contenido de las tabletas puede variar ± 7.5% de lo especificado. La disolución en agua de 70% del producto se logra a los 30 min. En el cuadro 53-14 se mencionan las principales características de la metilprednisolona y sus sales.

Farmacocinética

La unión a proteínas en el conejo es alta (77%), y el fármaco se convierte de manera rápida y reversible en metilprednisona. Las concentraciones plasmáticas de metilprednisolona son más altas que las de la metilprednisona. Independientemente de cuál de las dos se haya administrado, sólo 67 ± 15% de la metilprednisolona se encuentra disponible como metilprednisona.

El acetato de metilprednisolona por vía IM se recomienda cuando se requiere absorción sostenida. El succinato sódico de metilprednisolona administrado por vía IV se recomienda cuando se requiere un efecto rápido.

Los glucocorticoides actúan intracelularmente, y la vida media plasmática no se correlaciona con la duración de su efecto biológico. Las concentraciones sinoviales son detectables hasta por más de 39 días (4-39 días). En el gato, la respuesta de la ACTH se suprime a las 24 h después de haber administrado 2 mg/kg/12 h/1 semana, pero vuelve a sus valores normales una semana después de suspender el tratamiento.

En el perro, una dosis de 10 mg/kg provoca supresión de la ACTH a los dos días y dura al menos nueve días. En animales el metabolismo hepático es el primer camino para la eliminación de los corticosteroides; sin embargo, la excreción biliar, el metabolismo y la depuración renal contribuyen a su eliminación en algunas especies. (Véanse los cuadros 53-15 a 53-19.)

Terapia de días alternos

Debido a los efectos colaterales que se pueden presentar en una terapia a largo plazo con corticosteroides, se recomienda el programa de terapia de días alternos, que

Cuadro 53-15. Volumen de distribución del succinato sódico de metilprednisolona (administrado como éster succinato sódico) en perros

Área	Estado estable
1.76 ± 0.55 L/kg	1.69 ± 0.53 L/kg

Cuadro 53-16. Depuración total de metilprednisolona

Especie	Depuración
Perros	9 ± 1.2 ml/min/kg
Equinos	14.7 ml/min/kg
Conejos	8 ml/min/kg

Cuadro 53-17. Vida media del acetato de metilprednisolona

Vida media de absorción			Vida media de eliminación		
Especie	**Dosis**	**Tiempo**	**Especie**	**Dosis**	**Tiempo**
Perros	IM: 4 mg/kg	69 h	Bovinos	Intraarticular: 200 mg total	1ª fase: 0.92 ± 0.44 h 2ª fase: 18.7 ± 6.7 h 3ª fase: 18.1 ± 3.4 días
			Equinos	IM: 1 dosis 110 mg	1ª fase: 10 h 2ª fase: 4 días

permite que el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenales (HHS) permanezca activo, con lo que se obtiene una mayor seguridad en caso de que se tenga que descontinuar el tratamiento. El éxito de este programa depende de si los efectos terapéuticos tienen mayor duración que los efectos de la supresión. Sin embargo, esta terapia no es práctica para el caso de los bovinos. En perros, después de la administración de glucocorticoides por más de dos semanas por lo general hay pérdida significativa de la reserva suprarrenal funcional; esto es, si se aplican dosis mayores de 0.5 mg/kg de prednisolona durante más de dos semanas, se le deberá considerar terapia crónica. Sin embargo, cuando en perros se utilizan dosis de 0.5 mg/kg/12 h durante más de 35 días y se suspende la terapia de manera abrupta, se requerirán más de dos semanas para la completa recuperación del eje HHS. Con base en lo anterior se hacen las siguientes sugerencias:

- Si la dosis de glucocorticoides es elevada (>1 mg/kg de prednisolona), o en una terapia prolongada de más de dos semanas, se sugiere la reducción gradual en la dosis de esteroide. Por ejemplo, se dobla la dosis del glucocorticoide en los días señalados ("sí") y se disminuye la dosis en 25% en los días de supresión ("no") por ciclo, o se puede aumentar la dosis en los días "sí" en la misma proporción en que se disminuya la dosis en los días "no".
- Si la terapia no es eficaz, se recomienda la aplicación de una dosis simple cada mañana (remedando la variación diurna), con lo que se reducen los efectos adversos.

Dimetilsulfóxido (DMSO)

Este compuesto es un derivado del proceso industrial de la pulpa de madera y tiene alta capacidad de penetración de las barreras orgánicas. Puede ser un vehículo ideal de sustancias liposolubles e hidrosolubles, por lo que a partir de 1960 se le introdujo a la medicina. En la industria química está autorizado como solvente, y se le emplea en la fabricación de pasta de papel, soluciones insecticidas, fungicidas, herbicidas y colorantes, y como disolvente de hidrocarburos, fibras acrílicas, poliuretanos, etc. Puede absorber 70% de su peso en agua cuando está a 20°C. Es un compuesto polar, que en estado puro es líquido, transparente, ligeramente viscoso, de olor ligeramente azufrado y sabor dulce-picante; es poco volátil.

La principal propiedad del DMSO es la elevada polaridad de su enlace sulfóxido, responsable de la constante dieléctrica y el poder solvente del compuesto. Es liposoluble, pero puede disolverse en agua, y en la forma de polvo con 90% de pureza es muy higroscópico. Es un compuesto anfótero y actúa como un poderoso solvente de sales minerales y de numerosos compuestos orgánicos como éteres, ésteres, alcoholes, aldehídos, productos azufrados, hidrocarburos aromáticos y alifáticos, compuestos halogenados, ácidos orgánicos, metilacrilato, poliestireno, colofano, la mayoría de las aminas, polibuteno, polibutadieno y las hemicelulosas; sin embargo, no diluye aceites. Es un compuesto estable a temperatura ambiente, pero puede reaccionar con numerosos compuestos, ya sea oxidándose o reduciéndose, y se debe evitar el contacto con el aire. El DMSO comienza a des-

Cuadro 53-18. Concentraciones séricas de metilprednisolona en bovinos y equinos

Especie	Dosis	Concentración sérica	Concentración sinovial
Bovinos	200 mg/animal	7.8 ± 5.7 ng/ml a las 4½ h	4 mg/ml a los 20 min
Equinos	110 mg/animal	138 ± 83 µg/ml a las 24 h	138 ± 83 µg/ml a las 2 h y 174 µg/ml a las 10 h

Cuadro 53-19. Indicaciones y dosis de metilprednisolona

Especie	Indicación	Dosis
Perros, gatos	Insuficiencia corticosuprarrenal	VO 0.1-0.25 mg/kg/día
	Alergias, dermatosis e inflamaciones musculoesqueléticas y oculares. Padecimientos de discos intervertebrales	VO 0.05-0.45 mg/kg/12 h
	Como inmunodepresor	VO 2-4 mg/kg/día
Gatos	Asma	VO 0.05-0.45 mg/kg/12 h
Perros	Colitis ulcerosa	VO 0.05-0.45 mg/kg/12 h /2-7 días (ir reduciendo la dosis en el plazo)
	Inflamaciones articulares	VO 20 mg (dosis total)
Acetato de metilprednisolona en suspensión inyectable		
Perros, gatos	Alergias, dermatosis e inflamaciones musculoesqueléticas	IM: 20 mg/c 1-3 semanas (dosis total)
Equinos	Alergias, dermatosis e inflamaciones musculoesqueléticas	IM: 200 mg (dosis total)
	Inflamaciones articulares	Intraarticular: 40 a 240 mg/total (varía según espacio a tratar)
Succinato sódico de metilprednisolona inyectable		
Perros, gatos	Traumatismos espinales de curso agudo	IV: 15-30 mg/kg (con solución de dextrosa al 5%)
	Para continuar con el tratamiento	IV: 15 mg/kg/8 h (reduciendo la dosis gradualmente)

componerse a más de 140°C, y el proceso se acelera a más de 189°C. También se puede degradar al entrar en contacto con formaldehído, metanotiol, dimetilsulfuro, bismetano (metiltiol), dimetilsulfona, agua y luz (por ello se debe mantener en envases opacos). Cabe señalar que existe una enzima llamada reductasa de dimetilsulfóxido, producida por la bacteria *Rhodobacter capsulatus*, que también es capaz de degradarlo.

Farmacodinámica

Los principales efectos del DMSO sobre materiales biológicos son los que ejerce en proteínas estructurales y membranas celulares cuando se emplea *in vivo*, lo que aumenta su absorción transcutánea. Entra en contacto con las proteínas de la epidermis, reemplazando las moléculas de agua y dando lugar a la formación de una estructura relajada, flexible y sumamente permeable. Favorece la difusión intercelular ejerciendo una acción "expansora". Actúa principalmente sobre la proteína tubulina de los microfilamentos. Su actividad sobre las membranas biológicas las estabiliza.

Además de los mencionados existen otros numerosos efectos que se deben tomar en cuenta al administrar el DMSO *in vivo*, ya que algunos pueden ser de consecuencias letales. *In vitro* modifica la actividad de las proteínas membranales en la transmisión de señales, produciendo muerte celular (necrosis, apoptosis), inflamación, fosforilación oxidativa, etc., pero no se ha comprobado que esto mismo ocurra *in vivo*.

Es un inhibidor competitivo de la acetilcolinesterasa debido a su analogía estructural con la acetilcolina. El efecto es reversible y depende de la dosis; potencia el efecto colinérgico. En la rata, después de la aplicación intraperitoneal o PO, el DMSO puede causar hiperglucemia debido a que altera la conformación de la insulina sérica, lo que la inactiva. Se ha comprobado su efecto como reactor de radicales libres *in vitro*; sin embargo, puede tener efectos negativos *in vivo*, generando metano o fomentando reacciones en cadena sumamente peligrosas que conducen a peroxidaciones lipídicas y daños membranales. El efecto cicatrizante está muy relacionado con el efecto antiinflamatorio, ya que se cree que al disminuir la inflamación el tejido dañado tiene mayores posibilidades de repararse y presenta mayor perfusión.

Farmacocinética

Se absorbe desde cualquier sitio, con excepción del esmalte de los dientes y de las pezuñas. Por la vía SC, la absorción es de 80-90%. Al ser inhalado se absorbe eficazmente sin efectos tóxicos evidentes. Después de la administración por cualquier vía se alcanzan casi de inmediato valores significativos, que se pueden detectar por un aliento característico del animal; la $Cp_{máx}$ se establece a los 30 min de la aplicación tópica. El dimetilsulfóxido se une a proteínas plasmáticas (principalmente albúmina y en un porcentaje mínimo globulinas). La distribución tisular es rápida. En el caballo, después de administrar

por vía IV una dosis de 1 g/kg se alcanzan concentraciones máximas en corazón, hígado, pulmones y riñones casi de manera inmediata. En el conejo, a las 2 h de aplicarlo se observa una rápida difusión a la córnea y todos los anexos del ojo; la difusión es menor en formaciones queratinizadas como pelo, uñas y esmalte dental.

Se sabe que el dimetilsulfóxido es biotransformado por la enzima citocromo p-450 y finalmente el 30% de la dosis se excreta en forma polar no reabsorbible, de la cual 74% va a la orina y 25% a las heces. Existen varios metabolitos, entre los que destacan los conjugados con ácido sulfúrico, la dimetilsulfona (presente también como componente normal de la orina de bovinos) y el dimetilsulfuro, que se elimina por vía pulmonar. En vacas la excreción de DMSO por leche es inferior al 2.3 por ciento.

Indicaciones y dosis

Cuando se utiliza, se deben usar guantes y evitar su inhalación durante el manejo para disminuir la exposición.

Uno de sus principales usos es como antiinflamatorio, aplicado localmente al 70%. Por vía IV o tópica es útil en casos agudos de artritis, bursitis, miositis, sinovitis inducida por endotoxinas y afecciones similares. Tiene efectos analgésicos locales así como antisépticos (contra bacterias y hongos), aunque no tan fuertes como para proteger de infección en una quemadura de tercer grado, pero combinado con otro compuesto su efecto profiláctico puede aumentar.

El DMSO se puede utilizar en medicina veterinaria junto con fungistáticos y fungicidas, con corticosteroides o con cualquier otro fármaco que se desee, ya que disuelve muchas sustancias hidrosolubles y liposolubles, con o sin carga eléctrica. A la fecha ya se han encontrado otras sustancias con propiedades similares, entre las que destaca la dimetilformamida, aunque éstas son más tóxicas.

En el campo de la investigación es frecuente utilizarlo con glicerol como crioprotector celular, debido a que tiene un efecto estabilizador sobre las membranas celulares y por su capacidad para favorecer el congelamiento.

Equinos: se puede administrar en dosis de 10-50 ml/día/2-3 aplicaciones por no más de 14 días.

Perros y gatos: se administran 5-15 ml/día/2-3 aplicaciones (en gatos no más de cinco días).

Bovinos: tiene efectos fungicidas en dosis de 15-20 ml vía IV en bovinos con neumonía micótica.

La dosis letal media para ratones por la vía IV es de 3.8-11 g/kg; en perros la DL_{50} es de aproximadamente 2.5 g/kilogramo.

Efectos adversos

Se deben evitar tratamientos que se prolonguen más de dos semanas; para prevenir que la piel del área tratada se reseque, puede aplicarse lanolina después de cada tratamiento. No se recomienda en animales de abasto, pues se ha visto que la aplicación continua de dosis altas aumenta la dureza y el índice de refracción del cristalino, modificando la capacidad visual. Este efecto puede ser reversible y sólo se ha visto en cuyos, conejos, perros y cerdos. Aún no se ha detectado este efecto colateral en seres humanos.

Algunos investigadores han considerado que el dimetilsulfóxido es un compuesto teratógeno, aunque ello se ha demostrado sólo con grandes dosis y en animales de laboratorio. Aunque se ha supuesto la existencia de efectos tóxicos microscópicos en corazón, hígado y riñón, las pruebas no han sido determinantes. Con el uso continuo, el dimetilsulfóxido puede inducir eritema cutáneo y resequedad leve. Aun cuando se utilicen las dosis indicadas puede provocar liberación de histamina, lo que produce desde enrojecimiento hasta ampollas, además de que eleva la temperatura del área, en especial en casos de tratamientos crónicos de miositis, tendinitis y artritis. Estos efectos se resuelven favorablemente al suspender el tratamiento con dimetilsulfóxido.

En pruebas *in vitro* se demostró que la exposición prolongada incluso a concentraciones muy bajas causa un detrimento notable en la matriz cartilaginosa, deshidratación y muerte de los condrocitos, así como un efecto supresor reversible en la síntesis de proteoglucanos y del metabolismo del lactato.

Otro efecto inducido por el dimetilsulfóxido es la inhibición del movimiento ciliar del epitelio respiratorio en la mucosa nasal cuando se encuentra en soluciones al 10%. En la rata, después de la aplicación VO o intraperitoneal el dimetilsulfóxido puede causar hiperglucemia debido a inactivación de la insulina sérica.

Aunque se ha comprobado el efecto como agente reductor de radicales libres *in vitro*, puede tener efectos negativos *in vivo*; se ha postulado que genera metano y facilita reacciones en cadena sumamente peligrosas, que conducen a peroxidaciones lipídicas y causan daños en las membranas.

Interacciones

El DMSO IV y la naloxona actúan como supresores del síndrome de reperfusión por radicales de oxígeno libres. A menudo se combinan otros antiinflamatorios como la fenilbutazona; normalmente la fenilbutazona sola aplicada por vía tópica no se detecta en sangre, pero combinada con DMSO es detectable. Se ha postulado que el uso de dimetilsulfóxido más peróxido de hidrógeno (H_2O_2) es útil en la cicatrización de piel con zonas isquémicas.

54 Antihistamínicos

Este capítulo comprende:

- **Conceptos generales**
- **Antagonistas farmacológicos competitivos**
  - Antihistamínicos H_1
  - Antihistamínicos H_2
- **Inhibidores de la liberación de histamina**
  - Cromoglicato sódico
  - Nedocromil
  - Ketotifeno
- **Prurito**
  - Antihistamínicos
  - Corticosteroides. Betametasona
  - Antidepresivos tricíclicos
  - Ácidos grasos esenciales
- **Anafilaxia**
- **Sarna canina**
- **Demodicosis canina localizada**
  - Acaricidas
  - Amitraz

Conceptos generales

En la respuesta inflamatoria intervienen un gran número de células como mastocitos, macrófagos, monocitos, leucocitos polimorfonucleares, plaquetas y linfocitos, por mencionar algunos. Se sabe que muchas de las respuestas agudas o tardías a los alergenos y a los irritantes se deben a la liberación de mediadores como histamina, serotonina, leucotrienos, etc., a partir de las células mencionadas. En el caso de la histamina, ésta se libera principalmente de las células cebadas, pero existen otros sitios de formación y almacenamiento de histamina como basófilos, neuronas del SNC, células de la epidermis y de la mucosa GI. En el cuadro 54-1 se presentan los efectos de la histamina sobre sus receptores.

A veces, la respuesta inflamatoria se torna exagerada y se convierte en un problema que se puede bloquear mediante el uso de los siguientes grupos de fármacos:

1. *Antagonistas fisiológicos:* sustancias que normalmente se secretan en el organismo y que producen respuestas contrarias a las que desencadena la histamina; entre ellos se incluye la adrenalina.
2. *Antagonistas farmacológicos competitivos:* sustancias que al ocupar los receptores específicos de la histamina evitan que ésta ejerza sus efectos. Son los llamados antihistamínicos H_1, H_2 y H_3. Los antihistamínicos son antagonistas competitivos típicos; es decir, no impiden la liberación de histamina, sino que evitan que ésta actúe en los receptores tisulares específicos. Debe recordarse que por ser de tipo competitivo, es importante que los antihistamínicos se encuentren disponibles antes de que la histamina ocupe los receptores, ya que estos fármacos son más eficaces para evitar los efectos de la histamina que para revertirlos. Así, existen variantes en la respuesta clínica, dependientes del momento de la administración de los antihistamínicos y del intervalo con que se apli-

Cuadro 54-1. Efectos de la histamina sobre sus receptores

Tipo de receptor	Órganos blanco	Reacción fisiológica/ farmacológica	Agonistas específicos	Antagonistas específicos
H_1	Músculo liso: – Vasos sanguíneos – Bronquios e intestino Glándulas lagrimales, salivales, bronquiales, pancreáticas e intestinales	 Vasodilatación, edema Contracción Hipersecreción; causan parte de las manifestaciones alérgicas	Histamina 2-metilhistamina	Pirilamina, metiramina, los antihistamínicos clásicos (antagonistas H_1)
H_2	Células parietales en las glándulas gástricas Corazón Útero	Los receptores H_2 están implicados en el proceso de secreción ácida del estómago por ser mediadores de la acción de la gastrina sobre las células parietales productoras de HCl (hipersecreción), la regulación del sistema inmunitario y la retroalimentación negativa de la secreción de histamina Efecto cronotrópico e inotrópico positivo	Betazol, 4-metilhistamina	Cimetidina, ranitidina (antagonistas H_2)
H_1 y H_2	Capilares sanguíneos SNC	Vasodilatación, aumento de permeabilidad, hipotensión Respuestas de comportamiento	Histamina Histamina	Antagonistas H_1 y H_2
H_3	SNC Bronquios Vías GI	Sedación Broncodilatación Regulan las contracciones y la secreción gástrica inducida por H_1	(R)-α-metilhistamina e imetit	Tioperamida Clobenpropit

Cuadro 54-2. Familias de los antihistamínicos tipo H_1 conocidos

Generación	Grupo	Fármacos
1ª	Etanolamina	Bromodifeniramina, carbinomina, clemastina, dimenhidrinato, difenhidramina, doxilamina
	Etilendiamina	Pirilamina, tripelenamina
	Alquilaminas	Bromofeniramina, clorfeniramina, dexclorfeniramina, triprolidina
	Fenotiazinas	Clorhidrato de prometazina
2ª	Piperidinas	Astemizol, loratadina, terfenadina
	Piperazina	Hidroxizina

quen. Los antihistamínicos tienen efectos ansiolíticos moderados por su acción a nivel subcortical, donde producen bloqueo de la acetilcolina y efectos antidiscinéticos, por lo que fármacos como la difenhidramina son útiles en la terapéutica del síndrome de Parkinson en seres humanos; en veterinaria se pueden utilizar en algunas alteraciones locomotrices de origen central en perros, como las que se presentan en las secuelas de moquillo. Los antihistamínicos también producen anestesia local, aunque se necesitan dosis mucho más altas que las necesarias para antagonizar la histamina, e incluso llegan a ser tres a cuatro veces más potentes que la procaína, como en el caso de la difenhidramina y la prometazina. Dicho efecto se logra gracias a que los antihistamínicos bloquean los canales de Na^+ en las membranas celulares.

3. *Inhibidores de la liberación de histamina:* se trata de sustancias que reducen la desgranulación de células cebadas y basófilos, la cual se presenta en la interacción Ag-IgE. Dentro de esta clasificación se encuentran el cromoglicato sódico y el ketotifeno.

Antagonistas farmacológicos competitivos

Antihistamínicos H_1

Los antihistamínicos (o bloqueadores) H_1 se dividen en dos generaciones (cuadro 54-2). Los de primera generación tienen una molécula de etilamina y un grupo amino terciario, unido generalmente por una cadena de dos o tres carbonos con dos sustituyentes aromáticos (AR_1, AR_2). El tipo de átomo que los liga se ha utilizado para caracterizar a estos compuestos (fig. 54-1). El efecto sedante y a veces estimulante o depresor que inducen los antagonistas H_1 de la primera generación se debe a que se unen a receptores en el SNC. Los derivados de etanolamina y etilendiamina tienen un efecto anticolinérgico mayor al de otros antihistamínicos, con los efectos colaterales correspondientes. Son conocidos sus efectos antieméticos y contra el vértigo, aunque son menos eficaces que los fenotiazínicos. También pueden disminuir las secreciones de las glándulas con inervación colinérgica, como las del aparato respiratorio.

Muchos de los antihistamínicos de segunda generación tienen diferencias estructurales respecto a los de primera generación. Debido a estas diferencias, aumenta la polaridad del fármaco y disminuye su capacidad de cruzar barreras. A mayor liposolubilidad, mayor efecto a nivel de SNC, de tal suerte que astemizol, cetricina, loratadina y terfenadina (segunda generación) no tienen efecto a nivel central, pues no logran atravesar la barrera hematoencefálica. Ésta es una ventaja, ya que así disminuyen efectos colaterales como la sedación. Entre los efectos de los antihistamínicos H_1 de segunda generación se encuentran menor infiltración de eosinófilos en el sitio de activación de las células cebadas.

Farmacocinética

Los antihistamínicos se absorben bien después de su administración por VO en los animales monogástricos. En los rumiantes, su aplicación debe ser siempre por vía parenteral. Sin embargo, la administración por vía IV se debe realizar muy lentamente, ya que suelen observarse signos de estimulación nerviosa y trastornos cardiovasculares, sobre todo en gatos y caballos. Los antihistamínicos se absorben muy poco si se aplican sobre la piel intacta. Se distribuyen ampliamente en el organismo y se encuentran concentraciones significativas en pulmón, bazo, riñón, cerebro, músculo y piel. Casi la totalidad de la dosis administrada sufre biotransformación, que

AR_2 / AR_2 — X—C—C—N

Fig. 54-1. Fórmula estructural general de los antihistamínicos H_1 de primera generación.

Cuadro 54-3. Dosis de algunos antihistamínicos H_1 en varias especies

Fármaco	Perros	Gatos	Caballos*	Vacas*
Hidroxizina	3-6.6 mg/kg/8 h, VO	–	–	–
Terfenadina	5-10 mg/kg/2 h, VO	–	–	–
Dimenhidrinato	1-1.5 mg/kg y hasta 8 mg/kg/8 h, VO	1-1.5 mg/kg	1-1.5 mg/kg	1-1.5 mg/kg
Tripelenamina	–	–	0.5-2 mg/kg, IM	1-2 mg/kg
Pirilamina	1-2 mg/kg	1 mg/kg	1-2 mg/kg	1-2 mg/kg

*De preferencia no usar la vía IV, debido a los efectos colaterales antes descritos.

se lleva a cabo sobre todo en el sistema microsómico hepático, aunque también puede efectuarse en pulmón y riñón. Los antihistamínicos se eliminan principalmente por orina, donde aparecen como metabolitos que en su mayoría se excretan en 24 h, si bien pueden quedar trazas en orina por cuatro a siete días.

Indicaciones y dosis

Los efectos más útiles de los antihistamínicos H_1 son los que ejercen sobre el músculo liso, principalmente la inhibición de la contracción muscular en las vías GI y el antagonismo del efecto broncoconstrictor. Disminuyen la permeabilidad capilar, por lo cual reducen la formación de edema y alivian la urticaria.

El tratamiento con antihistamínicos es sólo sintomático, ya que no ataca los factores que desencadenan la liberación de histamina, sino que sólo la antagonizan. Es necesario tratar la causa primaria que estimula la liberación de histamina; de lo contrario, ésta seguirá secretándose. Se debe mantener la administración de antihistamínicos hasta que se eliminen el o los agentes etiológicos. Estos compuestos son útiles en la terapéutica de ciertas reacciones alérgicas. Los antihistamínicos se administran en la retención placentaria para prevenir los problemas asociados con la liberación de histamina, como en la metritis, en la laminitis en vacas (pero no en caballos) y en la metritis tóxica en yeguas. También se utilizan para quitar el dolor causado por la involución uterina, y en bovinos se han usado como estimulantes nerviosos en casos del síndrome de la vaca caída, para estimular que se levanten una vez suplidas sus deficiencias de calcio, fósforo y magnesio. En el cuadro 54-3 se presentan las dosis de algunos antihistamínicos H_1 en varias especies.

Perros y gatos: se emplean para tratar urticaria, atopia, reacciones a picaduras de insectos y problemas pruriginosos.

Bovinos: bajo la premisa de que se libera histamina en muchas entidades patológicas, en los bovinos se han utilizado antagonistas H_1 como coadyuvantes en un gran número de enfermedades, aunque aún falta evaluar su eficacia clínica real (cuadro 54-4).

Otras especies: se usan antihistamínicos H_1 en casos de prurito, urticaria, diversos tipos de dermatitis, eccema húmedo, otitis eccematosa aguda, picaduras de insectos, laminitis en vacas (se ha demostrado que en caballos no brinda beneficio alguno), azouria, oftalmía periódica, enfisema pulmonar, algunos tipos de timpanismo en rumiantes como los relacionados con atonía ruminal inducida por histamina después de sobrealimentación, en casos de mastitis, metritis, edema del intestino en cerdos, fotosensibilización, quemaduras, púrpura, linfangitis, acetonemia, alivio de tos en perros con dirofilariasis, prevención del mareo y como parte del tratamiento de apoyo en casos de choque, aunque se debe señalar que ante un choque anafiláctico, el primer medicamento que se debe administrar es adrenalina (14 µg/kg) por vía SC, para evitar en lo posible el broncospasmo y la caída de la presión arterial, e inmediatamente después un glucocorticoide, de preferencia una sal succinato o fosfato de aplicación intravenosa. Este grupo de antihistamínicos alivian el bloqueo neuromuscular causado por la toxicidad de los organofosforados; no bloquean el centro de estimulación de la náusea, deprimen ciertas áreas de los centros (altos) o del centro del movimiento (ciné-

Cuadro 54-4. Enfermedades de bovinos en que se recomienda el uso de antihistamínicos tipo H_1

Enfermedad	Causas
Neumonía	Envenenamiento por plantas
Fiebre de embarque	Quemaduras de 2° grado
Mastitis	Dermatosis no específicas
Metritis	Posterior a choque anafiláctico
Tetania de los pastos	Timpanismo
Retención placentaria	Asma
Impacción ruminal	Edemas
Indigestión	Picaduras de insectos
Obstrucción GI	Mordeduras de serpientes

tico); inhiben la zona de disparo del quimiorreceptor, deprimen la excitabilidad y la conducción en las rutas vestibulocerebelosas y se utilizan para tratar el vértigo. La duración de la actividad ejercida por estos fármacos varía dependiendo del compuesto y del individuo.

Efectos adversos

La mayoría de los efectos colaterales de los antihistamínicos (en especial los antagonistas H_1) se deben a sobredosis o a la administración por vía IV rápida (p. ej., en el caballo). En dosis terapéuticas se consideran atóxicos. Sólo los antihistamínicos del tipo H_1 cruzan la barrera hematoencefálica por su estructura lipófila y generan sedación o excitación. Los antihistamínicos del tipo H_2 no pueden atravesar dicha barrera. Debido a esta propiedad los efectos indeseables más comunes se presentan por acción en SNC y varían; pueden presentarse sedación, ataxia, somnolencia y desorientación; en casos opuestos se produce excitación.

En la sobredosis exagerada se pueden presentar ataxia, atetosis y convulsiones con pupilas midriáticas y fijas. Los equinos son particularmente sensibles, y la sobredosis puede llegar a ser letal. Suelen presentarse también trastornos GI (anorexia, náusea, vómito, malestar epigástrico y estreñimiento o diarrea), sobre todo si los antihistamínicos se administran por VO durante tiempo prolongado.

En perros se han presentado sedación, anorexia, prurito, diarrea, vómito, queratoconjuntivitis seca y seborrea seca *(sicca)*. No existe un tratamiento específico, sólo sintomático. En perros con hipertrofia prostática, los antihistamínicos pueden dificultar la micción e incluso impedirla, con consecuencias graves si el veterinario no detecta este problema. En pacientes con glaucoma, problemas de vías urinarias como hipertrofia prostática, alteraciones del funcionamiento del SNC, etc., los beneficios tal vez sean menores que los efectos colaterales.

Interacciones

Los antihistamínicos ejercen un efecto de potencialización cuando se administran junto con otros depresores del SNC, como tranquilizantes, anestésicos y narcóticos. Puede aparecer atropinismo cuando se combinan con agentes parasimpaticolíticos o derivados de la fenotiazina. Los antihistamínicos disminuyen el efecto de los esteroides, andrógenos, hidrocortisona y progesterona. Asimismo, interfieren con pruebas diagnósticas, como es el caso de la tuberculina. El amitraz puede prolongar e intensificar el efecto anticolinérgico (resequedad y efectos colaterales en las vías GI) de los antihistamínicos.

Astemizol

Su nombre químico es 1-[(4-fluorofenil)-metil]-N-[1-[2-(4-metoxifenil)-etil]-4-piperidinil]-1H-bencimidazol-2-amina; tiene peso molecular de 458.5 Da y su fórmula condensada es $C_{28}H_{31}FN_4O$. Es soluble en solventes orgánicos pero insoluble en agua.

Indicaciones y dosis. Es un antihistamínico útil en casos de alergias; la dosis en perros es de 0.2-1 mg/kg/día por vía oral.

Interacciones. Cuando los antihistamínicos H_1 se administran junto con eritromicina pueden inducir cardiotoxicosis, en particular astemizol y terfenadina, lo que favorece la prolongación del intervalo QT y la presentación de arritmias ventriculares. El ketoconazol y el itraconazol aumentan los valores de astemizol por bloqueo de su biotransformación.

Ciproheptadina, azatadina y en menor proporción astemizol antagonizan la serotonina y estimulan el apetito en seres humanos. Aunque se ha usado empíricamente este efecto en veterinaria, se desconocen tanto su eficacia como la conveniencia de recurrir a esta acción en pacientes hiporéxicos y anoréxicos. En gatos anoréxicos posquirúrgicos, la aplicación de diazepam (0.1-0.4 mg/kg por VO) brinda mejores resultados que la ciproheptadina para inducir hambre.

Clorhidrato de difenhidramina

Es un antihistamínico en forma de polvo cristalino que tiende a oscurecerse cuando se expone a la luz; es soluble en agua y alcohol; tiene pKa de 9 y pH de 5-6. Su nombre químico es 2-difenilmetoxi-N,N-dimetiletanoamina; tiene peso molecular de 255.36 Da y su fórmula condensada es $C_{17}H_{21}NOHCl$. Es soluble en agua, alcohol, cloroformo y acetona.

Farmacodinámica. Actúa en los receptores H_1, pero además tiene propiedades sedantes, anticolinérgicas, antitusivas y antieméticas.

Farmacocinética. Sólo hay datos farmacocinéticos en ratas. Después de administrarlo por vía IV, alcanza valores altos en pulmones, bazo y cerebro. Atraviesa la placenta, se metaboliza en el hígado y se elimina por la orina.

Indicaciones y dosis. **Perros:** como antiemético la dosis es de 2-4 mg/kg/8 h por VO, o bien 1 mg/kg por vía IV o IM. Además, tiene otros usos, como en la terapia del envenenamiento por organofosforados o carbamatos, para la prevención de reacciones alérgicas, y en el tratamiento de urticaria, angiedema y atopia canina.

Gatos: como antiemético la dosis es de 2-4 mg/kg/8 h por vía oral.

Caballos: en la terapia de procesos anafilácticos la dosis es de 0.25-1 mg/kg por vía IV lenta o intramuscular.

Bovinos: en la terapia de procesos anafilácticos la dosis es de 0.5-1 mg/kg por vía IM o IV (junto con corticosteroides o adrenalina).

La DL_{50} en ratas es de 500 mg/kg por vía oral.

Efectos adversos. Debido a sus efectos colinérgicos se debe usar con cuidado en los pacientes con problemas cardiacos o en hipertensos. Puede acentuar los bloqueos cardiacos. Los efectos más comunes son depresión, sequedad bucal, retención urinaria, letargo, somnolencia, anorexia, diarrea, vómito, depresión respiratoria y emesis. En gatos, la difenhidramina causa mucha excitación y sólo se debe usar si no existe otra opción.

Interacciones. Si se combina con otros depresores del SNC, la sedación aumenta. Potencia el efecto anticoagulante de la heparina y la warfarina. Potencia los efectos de la adrenalina. Es compatible con las soluciones que se administran por vía intravenosa.

Fumarato de clemastina

También se le conoce como fumarato de meclastina o fumarato de mecloprodina; es un polvo cristalino inodoro muy soluble en agua y menos en alcohol. Su nombre químico es [R-(R*,R*)]-2-[2-[1-(4-clorofenil)-1-feniltioxi]-etil]-1-metilpirrolidina; (+)-2-[2-[(p-cloro-α-metil-α-fenilbencil)-oxi]-etil]-1-metilpirrolidina. Tiene peso molecular de 343.9 Da y su fórmula condensada es $C_{21}H_{26}ClNO$.

Farmacodinámica. Actúa competitivamente en los receptores H_1; no bloquea la liberación de histamina, pero antagoniza sus efectos. Tiene efectos anticolinérgicos.

Indicaciones y dosis. Perros: como antihistamínico la dosis es de 0.05-0.1 mg/kg/12 h por vía oral.

Efectos adversos. Está contraindicado en pacientes con insuficiencia cardiaca. Los efectos más comunes son depresión y sequedad de boca y membranas. No cuenta con ningún antídoto. Puede producir taquicardia debido a sus propiedades colinérgicas. En gatos, la clemastina causa mucha excitación y no se recomienda, ya que en estos animales los efectos colaterales son mayores que los beneficios.

Interacciones. Los barbitúricos, tranquilizantes y cualquier depresor del SNC potencia la sedación que produce la clemastina. La furazolidona intensifica sus efectos.

Maleato de clorfeniramina

Es un antihistamínico que se encuentra en forma de polvo cristalino inodoro con pKa de 9.2 y pH de 4-5.2. Es soluble en agua y alcohol. Su nombre químico es γ-(4-clorofenil)-N,N-dimetil-2-piridinpropanamina; 2-[p-cloro-α-(2-dimetilaminoetil)-bencil]-piridina. Tiene peso molecular de 274.8 Da y su fórmula condensada es $C_{16}H_{19}ClN_2$.

Farmacodinámica. Actúa en los receptores H_1 y los inhibe competitivamente. No inactiva o evita la liberación de histamina. Tiene efectos anticolinérgicos, antieméticos y antiserotoninérgicos.

Indicaciones y dosis. Se puede administrar con el alimento. Se utiliza para reducir y prevenir la liberación de histamina, evitando sus efectos adversos.

Perros: la dosis total es de 4-8 mg/animal/12 h por vía oral.

Gatos: la dosis total es de 2 mg/animal/12 h por vía oral.

Efectos adversos. Es de empleo delicado en animales con problemas cardiacos. Puede producir somnolencia, depresión, anorexia, vómito, diarrea, sequedad de boca, depresión respiratoria y sedación. Con las sobredosis se presenta estimulación de SNC y en casos extremos la muerte.

Interacciones. Al combinarse con depresores del SNC produce sedación profunda.

Dimenhidrinato

El dimenhidrinato está compuesto por 54% de difenhidramina y 46% de cloroteofilina. Se encuentra en forma de polvo cristalino inodoro de sabor amargo con pH de 6.4-7.2, dependiendo de la presentación y el vehículo utilizado. Su nombre químico es 8-cloro-3,7-dihidro-1,3-dimetil-1H-purina-2,6 compuesto con 2-(difenilmetoxi)-N,N-dimetiletianamina (1:1); 2-(benzidriloxi)-N,N-dimetiletilamina-8-cloroteofilinato; tiene peso molecular de 469.9 Da y su fórmula condensada es $C_{24}H_{28}ClN_5O_3$.

Farmacodinámica. Tiene efectos antihistamínicos, antieméticos y anticolinérgicos; se usa como anestésico local y como depresor del sistema nervioso central.

Indicaciones y dosis. Perros: como antiemético y contra el vértigo la dosis es de 4-8 mg/kg/8 h por VO, IM o intravenosa.

Gatos: 12.5 mg/animal/8 h por VO, IM o intravenosa.

Caballos y bovinos: la dosis es de 1-1.5 mg/kilogramo.

Efectos adversos. El dimenhidrinato, al igual que la clorfeniramina, es de empleo delicado en animales con problemas cardiacos. Puede producir somnolencia, depresión, anorexia, vómito, diarrea, sequedad de boca,

depresión respiratoria y sedación. Con las sobredosis se presenta estimulación del sistema nervioso central.

Interacciones. Al combinarse con depresores del SNC produce sedación profunda. Puede potenciar los efectos de otros anticolinérgicos. Es un inductor del sistema microsómico enzimático y puede afectar el metabolismo de otros fármacos.

Antihistamínicos H_2

La burimamida y la metiamida fueron los dos primeros antagonistas H_2 sintetizados, y no se utilizan en clínica ya que la primera no se absorbe por VO y la segunda causa agranulocitosis. Sin embargo, existen en la actualidad tres compuestos con pocos efectos indeseables y de gran potencia: cimetidina, ranitidina y famotidina.

Farmacodinámica

Cimetidina, ranitidina y famotidina ejercen sus acciones farmacológicas por medio de un antagonismo competitivo con la histamina por los receptores H_2, y sus efectos son:

- Interfieren en la secreción gástrica de HCl debido a que tienen receptores en las células parietales.
- Relajan el músculo liso uterino en la rata.
- Producen vasodilatación del lecho capilar.

Los antihistamínicos H_2 no afectan de ninguna manera las funciones mediadas por receptores H_1, y viceversa.

Farmacocinética

Los antihistamínicos H_2 se absorben de manera eficaz después de su administración por VO, y la $Cp_{máx}$ se logra en 45-75 min. Si se administran junto con alimentos, se retarda su absorción y el inicio de su efecto se prolonga. Se distribuyen ampliamente en el organismo; llegan a cruzar la barrera placentaria y se han detectado en la leche materna, pero no cruzan la barrera hematoencefálica. Se eliminan sobre todo por orina, de donde se recupera en 24 h hasta 75% de la dosis, sin modificación alguna.

Indicaciones

Clínicamente, la acción más importante de los antihistamínicos H_2 es el bloqueo de la secreción gástrica de HCl. Mediante la administración de los antihistamínicos H_2 se pueden abatir muchos estímulos secretores, ya que la estimulación de receptores H_2 constituye el paso final para que se lleve a cabo la secreción de HCl de las células parietales. Los antihistamínicos H_2 reducen también la acción de fármacos colinérgicos.

Perros y gatos: se han utilizado como fármacos esenciales en la terapéutica de úlceras gástricas y síndrome acidopéptico. Son de gran eficacia para resolver la gastritis irritativa inducida por analgésicos no narcóticos; se han usado también para el tratamiento del reflujo gastroesofágico, con el fin de evitar lesiones a este nivel por el pH tan bajo del reflujo gástrico. En la terapéutica de gastrinomas en el perro se deben recomendar las dosis más altas, con intervalos cortos.

Efectos adversos

La toxicidad de los antihistamínicos H_2 es muy baja; con dosis altas y administración continua pueden llegar a aparecer algunos signos menores como náusea, vómito o diarrea. En casos graves se presenta cefalea, estreñimiento y posiblemente dispepsia.

Interacciones

Estos fármacos no se deben administrar por VO junto con antiácidos o promotores de la motilidad GI como la metoclopramida, pues se modifica su absorción.

Cimetidina

Es un polvo cristalino de olor desagradable, muy soluble en agua, con pKa de 7.1 y pH de 3.8-6, dependiendo de la presentación y el vehículo utilizado. Su nombre químico es N-ciano-N'-metil-N''-[2-[[(5-metil-1H-imidazol-4-il)-metil]-tio]-etil]-guanidina; tiene peso molecular de 252.3 Da y su fórmula condensada es $C_{10}H_{16}N_6S$.

Farmacodinámica. Es un inhibidor competitivo que actúa en los receptores H_2 de las células parietales; su efecto consiste en la reducción de las secreciones gástricas. No altera el tiempo de vaciamiento gástrico ni la presión esofágica o la cantidad de secreciones biliares o pancreáticas. Se menciona que tiene un efecto inmunomodulador y que suprime el efecto de las células T; además posee una débil actividad estimulante de la lactación. Puede inducir ginecomastia o crecimiento glandular con el uso crónico en primates.

Farmacocinética. Al administrarse en perros por VO tiene biodisponibilidad de 95%; la vida media plasmática es de 1 h y el Vd es de 1.2 L/kg. Llega a la leche y atraviesa la placenta. Se metaboliza en el hígado y se elimina por la orina. La vida media de la cimetidina es de aproximadamente 2 h, pero su efecto permanece hasta por 8 h. En el caballo, se recomienda un valor terapéutico de 1.0 μg/ml de plasma para suprimir de manera eficaz la secreción ácida.

Indicaciones y dosis. La cimetidina aumenta los valores de prolactina. No afecta las funciones del estómago como vaciamiento, secreción de factor intrínseco o tono, y para tal fin se requiere la aplicación de metoclopra-

mida o cisaprida, que son fármacos no relacionados con los antihistamínicos.

La cimetidina se ha utilizado en pacientes con deficiencia exocrina pancreática (esteatorrea, mala digestión y pérdida de peso). Incrementa el pH del estómago y evita la destrucción del extracto pancreático exógeno administrado de manera conjunta; los pacientes así tratados recuperan peso rápidamente y no presentan esteatorrea.

Perros: para tratar gastritis crónica, úlceras y en casos de esofagitis: 5-10 mg/kg/6 h por VO o subcutánea.

Para prevenir irritación gástrica, hiperacidez y ulceración secundaria a mastocitomas: 5 mg/kg/8 h por VO y subcutánea.

En casos de gastrinoma: 5-15 mg/kg/6 h por vía IV, SC u oral.

Para supresión de linfocitos T (como inmunomodulador): 10-25 mg/kg/12 h por vía oral.

Gatos: la dosis es de 5-10 mg/kg/6-8 h por VO o 10 mg/kg por vía IV en infusión lenta.

Caballos: se ha estimado que es eficaz para reducir la secreción de HCl como en el ser humano, y hay pruebas de su utilidad clínica en el tratamiento de úlceras gástricas en esta especie con dosis de 4 mg/kg/12 h por vía IV, u 11 mg/kg/12 h por VO durante el tiempo que se requiera.

Se ha usado la cimetidina en el control de la melanomatosis multifocal progresiva y otros tipos de melanoma, en dosis de 2.5 mg/kg/8 h por VO durante meses. Se ha usado también para esofagitis y reflujo en dosis de 1 g por VO, IM o IV dividido en dos o tres tomas. No se conoce el mecanismo preciso de acción, pero se sugiere una eficacia clínica notable. En potros se usa también para el tratamiento de úlceras gástricas en dosis de 20 mg/kg/1-3 veces al día por VO, o bien 8-10 mg/kg/4-6 h por vía intravenosa.

Bovinos: para el tratamiento de úlceras abomasales la dosis es de 8-16 mg/kg cada 8 h; el tratamiento es costoso.

Cerdos: para el tratamiento de úlceras gástricas la dosis es de 300 mg/animal.

La DL_{50} en ratones es de 2.6 g/kg VO, 150 mg/kg vía IV y 470 mg/kg vía IP; en ratas es de 5 g/kg VO, 106 mg/kg vía IV y 650 mg/kg vía intraperitoneal.

Efectos adversos. En ratas y perros que recibieron cimetidina en grandes dosis durante periodos de uno a tres meses se redujo el tamaño de los testículos, las vesículas seminales y la próstata, aunque no hubo efecto alguno sobre la fertilidad ni la capacidad sexual de dichos animales.

Se debe usar con cuidado en pacientes con insuficiencia hepática o renal. Ocasionalmente provoca agranulocitosis si se administra con rapidez por vía IV; además puede provocar arritmias cardiacas y dolor en el sitio de aplicación.

Interacciones. La cimetidina inhibe el sistema microsómico hepático y aumenta la permanencia de algunos fármacos, como bloqueadores adrenérgicos beta, metronidazol, lidocaína, benzodiazepinas, etanol, fenitoína, teofilina, warfarina y difenilhidantoína. La cimetidina no puede evitar la úlcera inducida por ácido acetilsalicílico o naproxeno en perros. La cimetidina disminuye la depuración de la procainamida.

La cimetidina inyectable es compatible con sulfato de amikacina, sulfato de atropina, carbenicilina disódica, cefoxitina sódica, clorotiazida sódica, fosfato de clindamicina, fosfato sódico de dexametasona, digoxina, adrenalina, eritromicina, furosemida, sulfato de gentamicina, heparina sódica, insulina, clorhidrato de isoproterenol, clorhidrato de lidocaína, clorhidrato de lincomicina, succinato sódico de metilprednisolona, noradrenalina, penicilina G potásica y sódica, sulfato de polimixina B, NaCl, clorhidrato de tetraciclina, clorhidrato de vancomicina y vitamina B.

Es incompatible con anfotericina B, ampicilina sódica, cefamandol, cefazolina sódica, cefalotina sódica y pentobarbital sódico.

Clorhidrato de ranitidina

El clorhidrato de ranitidina es un antagonista que actúa en los receptores H_2. Es una sustancia con sabor amargo, pKa de 8.2 y pH de 6.7-7.3; es soluble en agua y alcohol. Los cambios en su coloración no afectan su potencia. Su nombre químico es N-[2-[[[-5-[(dimetilamino)metil]-2-furanil]-metil]-tio]-etil]-N'-metil-2-nitro-1,1-etanodiamina; tiene peso molecular de 314.4 Da y su fórmula condensada es $C_{13}H_{22}N_4O_3S$.

Farmacodinámica. Inhibe la histamina y tiene afinidad por los receptores H_2 que se encuentran en las células parietales; su efecto final es la reducción de las secreciones gástricas. Es tres a 13 veces más potente que la cimetidina. Retarda el vaciamiento gástrico e inhibe la liberación de vasopresina.

Farmacocinética. Al administrarse por VO, la biodisponibilidad es de 81%, la vida media plasmática de 2 h y el Vd de 2.6 L/kg. Se metaboliza en el hígado y se elimina en la orina por filtración glomerular y secreción tubular.

Indicaciones y dosis. Perros: para el tratamiento de esofagitis, gastritis crónica, úlceras y gastrinomas (entre otras), la dosis es de 2 mg/kg/8 h por vía oral.

Gatos: para el tratamiento de úlceras la dosis es de 2.5 mg/kg/12 h por vía IV, o 3.5 mg/kg/12 h por vía oral.

Caballos: es tan eficaz para reducir la secreción de HCl como en el ser humano y ha mostrado su utilidad en el tratamiento de úlceras gástricas en esta especie. La dosis es de 2.2-6.6 mg/kg/6-12 h por VO, o 1.5 mg/kg por vía intravenosa.

Efectos adversos. Al igual que la cimetidina, se debe administrar con precaución en pacientes con insuficiencia renal o hepática. Ocasionalmente la ranitidina provoca agranulocitosis si se administra con rapidez por vía IV, y además puede provocar arritmias cardiacas y dolor en el sitio de aplicación. Cuando se sobredosifica, sólo puede removerse del organismo con hemodiálisis.

Interacciones. A diferencia de la cimetidina, al parecer no afecta el metabolismo hepático de otros fármacos. Los antiácidos disminuyen la absorción de la ranitidina, y se sugiere administrarla 2 h antes o después de antiácidos a base de gel de aluminio.

Famotidina

La famotidina es un antagonista de la histamina que actúa en los receptores H_2; se encuentra en forma de polvo inodoro con sabor amargo y es soluble en agua. Su nombre químico es 3-[[[2-[(aminoiminometil)-amino]-4-tiazolil]-metil]-tio]-N-(aminosulfonil)-propanoimidamida; tiene peso molecular de 337.4 Da y su fórmula condensada es $C_8H_{15}N_7O_2S_3$.

Farmacodinámica. Actúa en los receptores H_2 que se encuentran en las células parietales; reduce las secreciones gástricas. No afecta el tiempo de vaciamiento gástrico ni la cantidad de secreciones biliares o pancreáticas.

Farmacocinética. Al administrarse por VO su absorción no es completa, y una parte de la dosis sigue el efecto de primer paso. En ratas tiene afinidad por hígado, riñón y páncreas y llega a la leche. El 15% se une a proteínas plasmáticas. Se ha demostrado que en ratas no atraviesa la barrera hematoencefálica.

Al administrarla por vía IV en caballos tiene vida media de 2-3 h; su Vd es de 4.28 L/kg y la biodisponibilidad oral es de 73%. Se metaboliza en el hígado y se elimina por la orina.

Indicaciones y dosis. Se recomienda para el tratamiento de úlceras gástricas en las siguientes especies:

Perros: 0.5 mg/kg/12-24 h por VO, SC, IM o intravenosa.

Gatos: 0.5 mg/kg/12-24 h por VO, SC o intramuscular.

Caballos: 1.8 mg/kg/8 h por VO o 0.2-0.4 mg/kg/12 h por vía intravenosa.

La DL_{50} en ratón es de 244.4 mg/kg por vía intravenosa.

Efectos adversos. Se debe administrar con precaución en pacientes con insuficiencia renal o hepática. Tiene efectos inotrópicos negativos y puede producir arritmias; es de empleo delicado en pacientes con enfermedades cardiacas. En ratas hembras gestantes puede afectar la ganancia de peso y el consumo de alimento. Ocasionalmente produce anorexia, vómito, diarrea, dolor de cabeza y sequedad de piel o boca. En gatos puede provocar hemólisis si se administra por vía intravenosa.

Interacciones. No debe administrarse junto con antiácidos, metoclopramida ni cisaprida; deben transcurrir al menos 2 h, o disminuirá su absorción. La digoxina y el ketoconazol modifican su cinética fomentando su depuración. Puede acentuar el efecto de fármacos que produzcan supresión de la médula ósea. Al parecer no inhibe el sistema microsómico enzimático.

Inhibidores de la liberación de histamina

Cromoglicato sódico

El primero de los inhibidores de la liberación de histamina que se descubrió fue el cromoglicato sódico, que a pesar de que no es broncodilatador ni bloquea la acción de los mediadores de la inflamación, tiene uso clínico en la terapéutica del asma alérgica.

Farmacodinámica

Su mecanismo de acción no está bien definido, aunque se piensa que modifica la interacción entre las células cebadas y el complejo antígeno-IgE, previniendo la desgranulación de dichas células y la liberación de los mediadores inflamatorios. Esto no ha podido comprobarse ya que existe una gran variación en el grado en que previene la liberación de los mediadores, que va desde 100% en estudios en ratas hasta casi la ineficacia total en estudios realizados con células cebadas de la piel y basófilos circulantes en seres humanos. Además, se han desarrollado agentes con igual o mayor poder estabilizador de las células cebadas que el cromoglicato sódico, que sin embargo no tienen su eficacia terapéutica. Algunos mecanismos de acción sugeridos para el cromoglicato sódico son:

1. Estabilización de las células cebadas
2. Alteración de la movilización intracelular de Ca^{2+}
3. Inhibición de la quimiotaxia
4. Bloqueo de la fosfodiesterasa
5. Inhibición de los receptores de la irritación
6. Modificación de las respuestas vagales

Indicaciones y dosis

En estudios clínicos realizados en seres humanos con cromoglicato sódico, el fármaco impidió la respuesta aguda y la tardía al estímulo antigénico en pacientes con asma atópica. En asmáticos, se bloqueó la reacción broncoconstrictora provocada por ejercicio, inhalación de adenosina, aerosol hipotónico salino, aire frío e hiperventilación, así como por dióxido de sulfuro y dioscanato de tolueno. Cuando se utiliza regularmente, reduce la respuesta a la histamina de las vías respiratorias de los asmáticos, lo que disminuye la necesidad de otros fármacos, en especial de los corticosteroides.

Además se recomienda para el tratamiento del broncospasmo por inhalación de agentes contaminantes, rinitis alérgica, conjuntivitis alérgica y mastocitosis.

La DL_{50} de cromoglicato sódico en ratones es >1 g/kg administrada por vía parenteral; la dosis terapéutica en seres humanos es de 0.1 mg/kg, por lo que resulta muy bien tolerado.

Efectos adversos

Sólo se ha informado de reacciones tóxicas idiosincrásicas después de dosis parenterales altas. En seres humanos, la inhalación de la solución causa algunas veces tos transitoria, lo cual se previene tomando un vaso de agua antes de inhalar el fármaco. También se han informado casos de anafilaxia, dermatitis generalizada, dermatitis facial, miositis y gastroenteritis. Se puede presentar infiltración de eosinófilos en pulmones como efecto colateral. En ratas, conejos y ratones, las dosis altas de cromoglicato sódico no originaron malformaciones fetales cuando se administraron durante la gestación.

Nedocromil

El nedocromil es un ácido piranoquinolínico dicarboxilado con propiedades antialérgicas parecidas a las del cromoglicato sódico. Su nombre químico es 9-etil-6,9-dihidro-4,6-dioxo-10-propil-4H-pirano-[3,2γ]-quinolina-2,8-ácido dicarboxílico; tiene peso molecular de 371.3 Da y su fórmula condensada es $C_{19}H_{17}NO_7$.

Se ha probado en ratas con anafilaxia pasiva cutánea o pulmonar y modelos de liberación de mediadores de células cebadas peritoneales, así como en monos sensibilizados contra *Ascaris suum*. En estos estudios se observó igual o más eficacia que la del cromoglicato sódico.

En estudios clínicos disminuyeron la broncoconstricción y la necesidad de tratamiento con agonistas beta y teofilina y en menor grado, la de suplantar los esteroides. Estudios a largo plazo muestran que es un fármaco bien tolerado. Los efectos adversos más comúnmente informados incluyen náusea, dolor de cabeza y vómito, aunque sólo ocurren en 5% de los pacientes.

Ketotifeno

Su nombre químico es 4,9-dihidro-4-(1-metil-4-piperidinilidiona)-10H-benzo-[4,5]-ciclohepta-[1,2β]-tiofen-10-1. Tiene peso molecular de 309.4 Da y su fórmula condensada es $C_{19}H_{19}NOS$.

Farmacodinámica

Aunque este fármaco inhibe los efectos relacionados con los receptores H_1, no bloquea la acción de la histamina sobre estos receptores de manera competitiva. También inhibe la contracción del músculo liso inducida por otros agentes como 5-hidroxitriptamina (serotonina), bradicinina, leucotrienos y acetilcolina. El ketotifeno puede bloquear la producción de radicales de oxígeno por los macrófagos alveolares, la desgranulación y la liberación de mediadores de las células cebadas y de los eosinófilos de ratas y seres humanos, pero algunas veces se requieren altas dosis.

Farmacocinética

El ketotifeno se absorbe bien tras su administración por VO y alcanza la $Cp_{máx}$ en 2-4 h. Aunque se absorbe muy bien, su biodisponibilidad es sólo de 50%, debido a un metabolismo de primer paso.

Indicaciones y dosis

El ketotifeno es un fármaco de administración oral que se utiliza en el tratamiento del asma y estados alérgicos. *In vitro*, puede bloquear la contracción del músculo liso de las vías respiratorias inducida por la histamina. Estudios realizados en animales muestran que el ketotifeno tiene propiedades antihistamínicas y antialérgicas. Los usos terapéuticos de este fármaco incluyen rinitis alérgica, conjuntivitis, urticaria por frío o ejercicio, dermatitis atópica, alergia alimentaria y mastocitosis sistémica. La dosis normal de ketotifeno es de 1 mg/12 h, aunque si se requiere puede aumentarse a 2 mg/12 horas.

En pacientes asmáticos adultos es necesario un mes de tratamiento para lograr efectos terapéuticos tangibles, que van en aumento durante un periodo de seis meses. Comparado con la teofilina y el cromoglicato sódico, produce iguales o mejores resultados.

Efectos adversos

Los preparados orales se toleran bien, y el efecto adverso más común es la sedación, que se presenta en 10 a 20% de los pacientes y que se reduce en una a dos semanas de uso continuo. En 1-2% de los pacientes ocurre aturdimiento, sequedad bucal, náusea y cefalea en los primeros tres meses de tratamiento. Algunos efectos todavía más raros son aumento de peso, alteración GI (diarrea y vómito) y urticaria.

Prurito

La palabra prurito se refiere a la necesidad que siente el animal de rascarse. A veces se vuelve crónico y requiere tratamiento. Es evidente que la mejor forma de manejar el prurito es encontrar la causa y darle la terapia específica. El prurito es signo de una enfermedad; en sí, el prurito aislado no es una enfermedad como tal, sólo un signo, pero sus efectos pueden ser de gravedad e incluso originar mutilación. Para su tratamiento se utilizan muchos fármacos, entre los que destacan corticosteroides, antihistamínicos, antidepresores tricíclicos y recientemente los suplementos con ácidos grasos (cuadro 54-5).

Antihistamínicos

A pesar de que existen muchos antihistamínicos, los resultados obtenidos con cada uno se han diferenciado de los logrados con otros, ya que la eficacia es muy variable, y aunque anteriormente se consideró que los antihistamínicos no eran útiles en el tratamiento del prurito en perros, ahora se les reconoce cierta eficacia, teniendo en cuenta que la reacción depende del paciente y del efecto que tenga el fármaco en cada uno. Es probable que los antihistamínicos más modernos como astemizol, loratadina o clemastina tengan menos efectos colaterales y puedan administrarse por periodos más prolongados, lo que puede considerarse una ventaja sobre otros antihistamínicos.

Al parecer, la clemastina es más potente para inhibir el prurito en perros que cualquier otro antihistamínico. En contraste, la terfenadina, otro compuesto no sedante, no ha mostrado efecto alguno. Para cambiar de un antihistamínico a otro se recomienda un periodo de prueba de por lo menos una semana. La clorfeniramina en gatos es eficaz hasta en 75% de los casos, y produce en pocas ocasiones una sedación moderada. Para evitar la dosificación cada 12 h, se utilizan dosis de 2, 4 y hasta 8 mg en su presentación de liberación prolongada, aplicada en el alimento. Esta formulación es bien tolerada por el gato. Si se presenta una reacción inmunitaria aguda del tipo de la anafilaxia, los antihistamínicos no tienen valor real durante la crisis inmediata. Algunos clínicos recomiendan continuar la terapéutica antihistamínica durante tres días luego de la resolución de un choque anafiláctico y una vez que se han resuelto el prurito, las manifestaciones cutáneas o ambos. En el cuadro 54-6 se resumen las indicaciones y dosis de antihistamínicos.

Es necesario recordar que en los diferentes tipos de reacciones alérgicas intervienen también otros autacoides diferentes a la histamina (como serotonina, prostaglandinas, complemento, dopamina, sustancia anafiláctica de reacción lenta, factor quimiotáctico de anafilaxia, etc.), y por ello no debe sorprender que en ocasiones la administración de antihistamínicos no resulte tan útil como se esperaría.

Cuadro 54-5. Fármacos recomendados en el tratamiento del prurito*

		Perros		Gato	
Categoría	**Nombre**	**Dosis (mg/kg)**	**Cada (h)**	**Dosis (mg/kg)**	**Cada (h)**
Corticosteroides**	Dexametasona	0.12	48	0.2	48
	Metilprednisolona	0.88	48		
	Prednisolona	1.10	48	2.2	48
	Triamcinolona	0.88	48		
Antihistamínicos	Clemastina	0.05-0.10	12	0.68 mg/animal	12
	Clorfeniramina	0.22	8	2 mg/animal VO	12
	Difenhidramina	2.2	8	2 a 4 mg/animal	12
	Hidroxizina	2.2	8		
Antidepresivos tricíclicos	Amitriptilina	1	12		
Ácidos grasos (vegetales)	Omega 3 y 6	Variable;*** 1 cápsula/9 kg	12-24	1 ml/9 kg	24

* En caso de infecciones secundarias se usan antibacterianos; las cefalosporinas de primera generación son la mejor opción.

** Debe utilizarse un esquema que tienda a buscar la dosis mínima eficaz.

*** Se recomienda empezar con una cápsula de 250-500 mg y aumentar la dosis hasta que se presenten heces sueltas, momento en que se reduce la dosis al máximo tolerable.

Cuadro 54-6. Indicaciones y dosis de antihistamínicos*

Fármaco	Dosis en perros	Intervalo (h)	Dosis en gatos	Intervalo (h)
Clemastina	0.05-0.10	12	0.68 mg/animal	12
Clorfeniramina	0.22	8	2 mg/animal, VO	12
Hidroxizina	2.2	8	2-4 mg/animal	12

* Como antiprurítico, la dosis de difenhidramina en perros es de 25-50 mg/perro/8-12 h por vía oral.

Corticosteroides. Betametasona

La betametasona se utiliza en el perro para evitar el prurito asociado con problemas dermatológicos. El efecto antiprurítico tiene duración aproximada de una a seis semanas, y la dosis de fosfato sódico de betametasona es de 0.1-0.2 mg/kg/12-24 h por VO. Puede administrarse por vía IM a razón de 0.25-0.5 mg/10 kg; es posible repetirla si es necesario.

Antidepresivos tricíclicos

En perros, se ha visto que los antidepresivos tricíclicos tienen efectos antihistamínicos, y la mezcla de clemastina + amitriptilina llega a ser de utilidad en los casos difíciles.

Clorhidrato de amitriptilina

Es un derivado antidepresivo tricíclico dibenzocicloheptano que se encuentra en forma de polvo inodoro soluble en agua con pKa de 9.4. Su nombre químico es 3-(10,11-dihidro-5H-dibenzo-[α,δ]-cicloheptano-5)-N,N-dimetil-1-propanamina; 10,11-dihidro-N,N-dimetil-5H-dibenzo[α,δ]cicloheptano-propil-amina; tiene peso molecular de 277.4 Da y su fórmula condensada es $C_{20}H_{23}N$.

Farmacodinámica. Incrementa las concentraciones de serotonina y adrenalina; produce sedación.

Farmacocinética. Por VO se absorbe rápidamente en el tubo GI. Se une a proteínas plasmáticas y llega a SNC. Se metaboliza en el hígado, convirtiéndose en numerosos metabolitos, algunos de ellos activos. La vida media en perros es de 6-8 horas.

Indicaciones y dosis. PERROS: disminuye la ansiedad. Para el tratamiento coadyuvante del prurito la dosis es de 1 mg/kg/12 por vía oral.

Efectos adversos. En perros, a veces produce excitabilidad. Otros efectos incluyen diarrea y vómito. Con las sobredosis se producen arritmias y colpaso cardiovascular.

Interacciones. La cimetidina puede inhibir el metabolismo de los antidepresivos tricíclicos. Junto con simpaticomiméticos incrementa la probabilidad de arritmias.

Ácidos grasos esenciales

Se ha informado que la administración de ácidos grasos esenciales es benéfica para el manejo del prurito en perros y gatos. Se demostró que los aceites de peces marinos son ricos en este tipo de ácidos grasos y que en los perros reducen el prurito y la alopecia y mejoran la calidad del pelaje. Los efectos adversos debidos a la suplementación con ácidos grasos son raros, pero llegan a observarse pancreatitis, aliento con olor a pescado, diarrea, aumento de peso y flatulencias. Pueden alterar la agregación plaquetaria, por lo que su uso en perros con problemas de coagulación está contraindicado.

También se encuentra una combinación de ácidos eicosapentaenoicos y docosahexanoicos, los cuales abundan en grasas de pescado, además de aceites vegetales (ácido gamma-linoleico); existen presentaciones combinadas con vitaminas A y E.

Farmacodinámica

Su mecanismo de acción es complejo, y se cree que se incorporan a la membrana de las células epiteliales y compiten con el ácido araquidónico para la síntesis de lipooxigenasa y ciclooxigenasa, lo cual resulta en una menor producción de mediadores de la inflamación en la piel.

Indicaciones y dosis

Están indicados para tratar el prurito asociado o no a la atopia; son útiles en casos de seborrea, dermatitis y granulomas eosinofílicos.

Efectos adversos

No se sabe si su uso es seguro durante la gestación. Con dosis altas se produce diarrea y vómito, y en algunos casos los animales presentan letargo o el prurito se agrava más.

Interacciones

Afectan el tiempo de coagulación y no se recomiendan con warfarina o ácido acetilsalicílico.

Anafilaxia

La anafilaxia se considera una urgencia médica que requiere de atención inmediata. La administración parenteral de adrenalina es el tratamiento más utilizado, en particular cuando se presentan fallas respiratorias o hipotensión. La adrenalina tiene efectos fisiológicos benéficos como estimulación de adrenorreceptores alfa y aumento de la resistencia vascular periférica, lo cual mejora la circulación sanguínea y la perfusión coronaria. Durante episodios de epilepsia, la adrenalina puede administrarse por vía IV o IM. La administración SC produce concentraciones plasmáticas bajas aunque por tiempo prolongado. La administración rápida de grandes volúmenes por vía IV puede producir arritmias cardiacas o infarto del miocardio. Una sola dosis es suficiente para la mayoría de los animales, aunque la dosis puede repetirse a los 5 a 15 min hasta que mejore el estado hemodinámico y respiratorio. Como terapia suplementaria en el tratamiento de la anafilaxia se pueden administrar antihistamínicos H_1 y H_2 como la difenilamina.

Sarna canina

La demodicosis canina es una dermatosis de origen parasitario, no contagiosa, provocada por la proliferación del ácaro *Demodex canis* dentro de folículo piloso y glándulas sebáceas. Se encuentra en la mayoría de los perros, pero sólo en algunos produce manifestaciones clínicas. Dicho ácaro no es el único responsable de esta dermatosis, sino que intervienen factores genéticos, inmunitarios y ambientales y diferentes grados de contaminación bacteriana. Puede ser localizada o generalizada. Es más común en perros de tres a 18 meses de edad.

Demodicosis canina localizada

La combinación de prurito y pioderma es rara. Representa 90% de los casos de demodicosis, que por lo general se resuelve con el tiempo; no es necesaria la administración de acaricidas, debido a que puede enmascarar padecimientos más graves.

La demodicosis generalizada es una enfermedad difícil de tratar y de pronóstico reservado. Se caracteriza por áreas de alopecia. En algunos casos intervienen procesos bacterianos infecciosos, los cuales requieren la administración sistémica de antibióticos y acaricidas. La demodicosis en adultos es rara, pero cuando se presenta es un problema serio ya que suele ocurrir junto con otras enfermedades (endocrinas, neoplásicas) o en el tratamiento con fármacos inmunosupresores.

El diagnóstico diferencial se establece con pioderma generalizada, foliculitis, dermatofitosis, lupus, dermatomiositis y pénfigo (entre otras). Los perros de las razas sharpei y gran danés son más susceptibles, aunque cualquier raza puede presentarla. Se consideran factores predisponentes raza, edad, pelo corto, mala nutrición, estro, parto, estrés, endoparásitos y enfermedades debilitantes. En áreas alopécicas afectadas por este ácaro se pueden dar masajes con peróxido de benzoílo.

Acaricidas

Se utilizan lactosas macrocíclicas (véase el capítulo correspondiente).

Amitraz

El protocolo con este agente varía de país a país, pero por lo general se utiliza en solución al 0.025-0.075%, la cual se aplica semanalmente en perros. Se recomienda recortar el pelo y utilizar champú con peróxido de benzoílo antes de aplicar esta solución.

Fármacos que actúan sobre el sistema cardiovascular

Parte XII

55

Fármacos que actúan sobre el sistema cardiovascular

Este capítulo comprende:

- **Hemostasia**
- **Agentes hemostásicos**
  - Hemostásicos tópicos
  - Hemostásicos sistémicos
- **Anticoagulantes**
  - Anticoagulantes para usos *in vitro*
  - Anticoagulantes de uso sistémico (*in vivo*)
- **Agentes fibrinolíticos**
  - Estreptocinasa-estreptodornasa
  - Ancrod
  - Urocinasa
  - Bisorbina lactosada
  - Fibrinolisina
- **Agentes hematínicos**
- **Anemias y su tratamiento**
  - Anemias por deficiencias de vitamina B_{12} y ácido fólico
  - Anemia ferropriva del cerdo y otras anemias
- **Tratamiento de la insuficiencia cardiaca congestiva (ICC) en perros y gatos**
  - Introducción
  - Epizootiología
  - Etiología y fisiopatología
  - Signos clínicos
  - Diagnóstico
  - Exploraciones complementarias
  - Diuréticos
  - Agentes inotrópicos positivos
  - Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA)
  - Catecolaminas
  - Vasodilatadores
- **Tratamiento del paro cardiaco**
  - Cloruro de calcio
  - Adrenalina
- **Fármacos con capacidad antiarrítmica**
  - Indicaciones y dosis
  - Antiarrítmicos de clase I
  - Antiarrítmicos de clase II
  - Antiarrítmicos de clase III
  - Antiarrítmicos de clase IV
- **Tratamiento de la filariasis en perros**
  - Infestaciones por filarias adultas
  - Tratamiento microfilaricida
  - Trastornos de las arterias pulmonares por filarias
  - Comentarios

Hemostasia

Antes de describir los diversos agentes hemostásicos, es conveniente presentar un bosquejo del proceso de la coagulación, para entender mejor el mecanismo por el que actúan dichos agentes. Los mecanismos fisiológicos que intervienen en el control de la hemorragia se conocen como fenómenos hemostásicos, que comprenden la respuesta de vasos sanguíneos, plaquetas y factores plasmáticos, entre otros. En la figura 55-1 se resume el mecanismo de hemostasia y fibrinólisis, que consta de dos fases:

1. **Fase vascular:** *vasoconstricción y extravasación.* Durante esta fase, la hemorragia se reduce en grado notable al ocurrir vasoconstricción local refleja mediada por la liberación de adrenalina y serotonina. Además, la presión mecánica ejercida sobre los vasos lesionados por la sangre extravasada en el tejido adyacente ayuda a detener la hemorragia.
2. **Fase plaquetaria:** *adhesión, agregación y liberación de difosfato de adenosina.* Las plaquetas tienen afinidad por la colágena, y su efecto inicial en la hemostasia se manifiesta por su adhesión a la superficie de los vasos sanguíneos.

Al unirse una plaqueta con otra (agregación), producen hemostasia temporal al formar pequeños trombos plaquetarios (trombo blanco), los cuales constan de plaquetas incluidas en una red de fibrina que se localizan sobre todo en los sistemas arteriales de flujo rápido, donde se ha interrumpido la continuidad del revestimiento endotelial. Por el contrario, el trombo rojo posee una cabeza blanca que crece en dirección a la corriente así como una cola roja, y se localiza principalmente en el sistema venoso. Aunque las plaquetas son la causa primaria de la formación del trombo blanco, la resistencia de éste depende de la naturaleza física del polímero de fibrina que se forma como producto de una serie controlada de reacciones seriadas de los factores de coagulación plasmáticos.

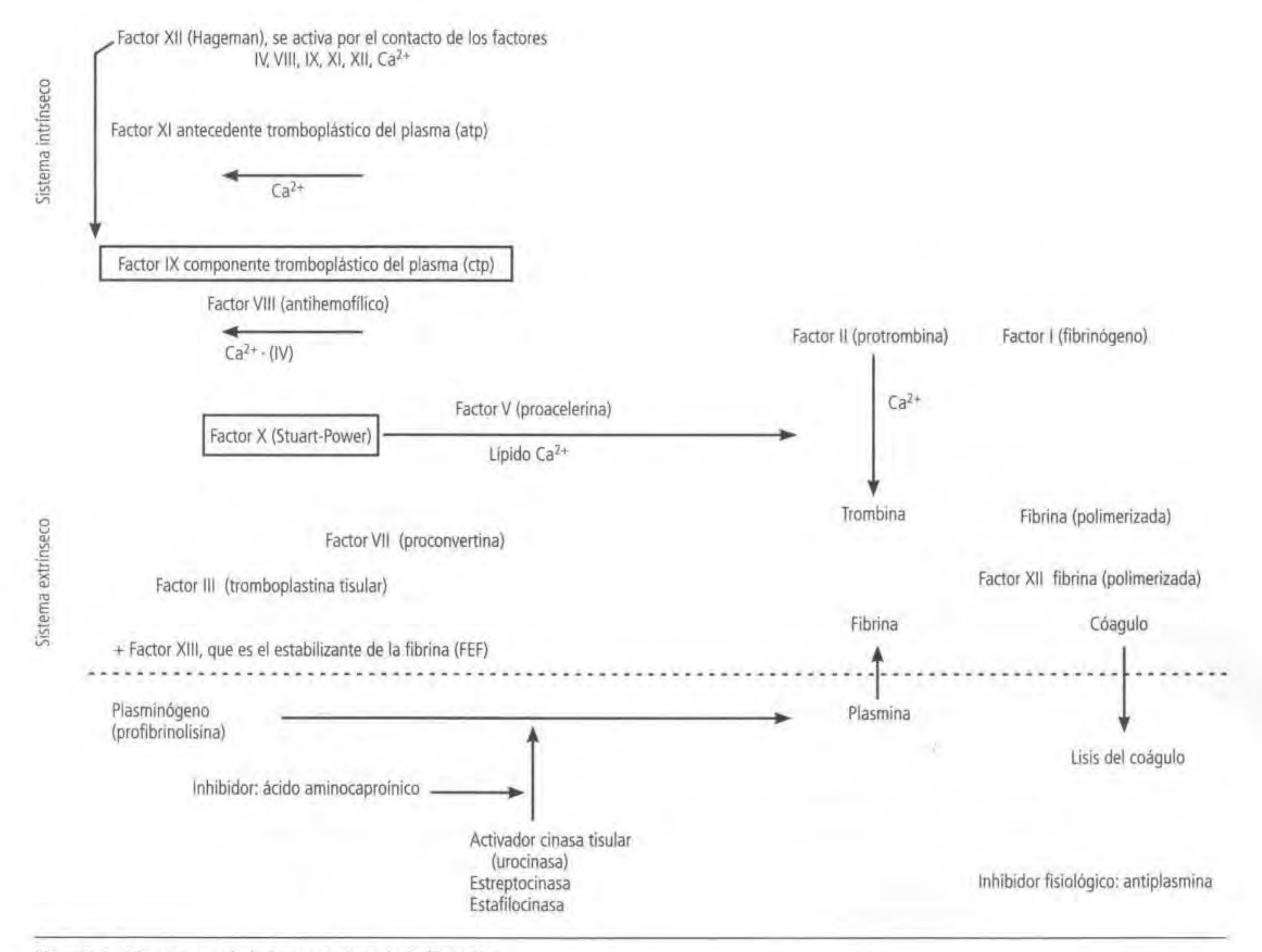


Fig. 55-1. Mecanismo de la hemostasia y de la fibrinólisis.

La interacción de las plaquetas en la pared de los vasos causa la liberación de difosfato de adenosina, serotonina, histamina, factor plaquetario III, fosfolípidos, etc., que son esenciales en esta fase de la coagulación.

Agentes hemostásicos

Las fases de la hemostasia se pueden ver influidas por diversos agentes inductores o inhibidores que se enumeran en el cuadro 55-1. La aplicación local de diferentes fármacos puede ser de gran utilidad en la hemorragia capilar, siempre y cuando el proceso de coagulación sea normal; aquéllos son de poco valor si hay defectos en la hemostasia y la fibrinólisis. En este caso está indicado un tratamiento de reemplazo.

Hemostásicos tópicos

Trombina

Se trata de un coagulante fisiológico que se forma por la interacción de tromboplastina y Ca^{2+} sobre la protrombina de origen bovino.

Indicaciones y dosis. Actúa transformando el fibrinógeno en fibrina. Es un agente hemostásico muy eficaz y se puede usar en combinación con espuma de fibrina y con esponjas de gelatina. Se aplica tópicamente como polvo para controlar la hemorragia capilar durante la cirugía. También se puede utilizar como adhesivo en cirugías plásticas.

Efectos adversos. Puede producir isquemia local, coagulación intravascular (vía IV) y reacciones alérgicas.

Tromboplastina

La producen en forma natural las plaquetas y el tejido dañado. Comercialmente, se extrae del cerebro de bovino. Acelera la coagulación.

Cuadro 55-1. Diversos agentes inductores o inhibidores que influyen en la hemostasia

Inductores	Inhibidores
Difosfato de adenosina	Prostaglandina E
Adrenalina	
Noradrenalina	Ácido acetilsalicílico
Serotonina	
Vasopresina	Indometacina
Trombina	
Colágena	Naproxeno
Prostaglandina E	

Indicaciones y dosis. Se administra por vía tópica con esponja o en forma de aerosol.

Fibrinógeno

Se obtiene por purificación de plasma humano.

Indicaciones y dosis. Se emplea sobre todo en injertos de piel y membranas mucosas. También se utiliza por vía parenteral para restablecer los valores sanguíneos de fibrinógeno, después de cirugía mayor o complicaciones hemorrágicas.

Fibrina

Comercialmente se encuentra como espuma de tipo esponjoso, que se obtiene por la acción de la trombina sobre el fibrinógeno de sangre humana.

Indicaciones y dosis. Se aplica directamente haciendo presión sobre el área de la hemorragia. Actúa como una red para detener la sangre que mana del área.

Esponja de gelatina

Es una esponja estéril insoluble en agua; no es antigénica y posee gran capacidad absorbente.

Indicaciones y dosis. Se usa para detener la hemorragia capilar o venosa. Por lo general, se puede depositar en el área de incisión antes de suturar, ya que se reabsorbe al cabo de cuatro a seis semanas. Se puede aplicar en las superficies cutáneas o mucosas.

Celulosa oxidada

Se encuentra en gasas o algodón quirúrgico impregnados con ácido celulósico y tratados de tal forma que favorecen la coagulación al reaccionar con la hemoglobina.

Indicaciones y dosis. Por lo general, la celulosa oxidada se absorbe dos a siete días después de la aplicación del material seco. En clínica se utiliza como un implante temporal. Se puede insertar en los alvéolos dentales para el control de hemorragias en extracciones dentales.

Efectos adversos. Como el ácido celulósico inhibe la epitelialización, no se debe emplear en apósitos superficiales; tampoco se utiliza de manera conjunta con trombina, ya que su acidez la puede inactivar, a menos que se neutralice antes con bicarbonato de sodio.

Adrenalina

La adrenalina se describe en el capítulo de fármacos simpaticomiméticos; aquí sólo se expondrán sus efectos en el sistema cardiovascular y algunas recomendaciones.

Existe un preparado, la solución nasal de adrenalina, la cual contiene 1 mg/ml y se utiliza como aerosol. Se aplica en mucosas o heridas hemorrágicas y tiene

efecto vasoconstrictor sobre los capilares por acción sobre receptores alfa vasculares. La vasoconstricción que produce es inmediata (aunque muy breve) y favorece el control de la hemorragia. Se absorbe con mucha rapidez por la mucosa.

Interacciones. En concentraciones elevadas o en individuos susceptibles, puede ocasionar graves problemas de isquemia en mucosas, tejido nervioso como la médula espinal, conjuntiva, etc., sobre todo al reaccionar con anestésicos.

Yunan bai-yao

Es un polvo fino elaborado en la provincia de Yunán (República Popular China), a base de por lo menos cinco plantas, entre las que destaca el gingseng. Lo han utilizado militares en heridas de guerra, y se refiere empíricamente a su uso para resolver heridas sangrantes. Se requieren estudios adicionales para definir sus usos, pero su efecto hemostásico es evidente.

Hemostásicos sistémicos

Estrógenos conjugados

Se obtienen de la orina de yeguas gestantes. Los principales componentes son las sales sódicas de los ésteres sulfatados de estrona y etilina. Cuando se aplican por vía IV, detienen la hemorragia maxiloalveolar después de extracciones dentales.

Carbazocromo o monosemicarbazona de adrenocromo

Es producto de la oxidación de la adrenalina y se expende en forma de complejo con salicilato sódico.

Indicaciones y dosis. Se administra por VO o IM en casos de hemorragia en sábana por fragilidad capilar. También se usa en el control de hemorragias en el preoperatorio o posoperatorio. En el perro, se usa a razón de 0.33 mg/kg/3-4 horas.

Vitamina K

Su nombre proviene del alemán *"Koagulation"*. En estado natural es líquida, viscosa y de color ámbar. Es insoluble en agua, poco soluble en alcohol y soluble en lípidos (liposoluble). Se le conoce también como fitoquinona o fitomenadiona. Es muy sensible a la luz, por lo que se recomienda utilizar frascos opacos para su almacenamiento. Además de algunos derivados sintéticos existen tres tipos de vitamina K:

- *K_1 o fitomenadiona:* se encuentra en plantas verdes
- *K_2 o menaquinona:* producida por bacterias intestinales
- *K_3 o menadiona:* precursor de la menaquinona

En la figura 55-2 se presentan las fórmulas estructurales de las vitaminas del grupo K, así como las de algunos derivados sintéticos.

Mecanismo de acción. La vitamina K es un cofactor esencial para la activación (carboxilación) de los factores II (protrombina), VII (proconvertina), IX (tromboplastina) y X (factor de Stuart) de la cascada de la coagulación, que a su vez son precursores necesarios para la conversión de protrombina en trombina. Los factores II y X son componentes comunes de la cascada de la coagulación y el factor VII actúa en la vía extrínseca de la coagulación, mientras que el factor X actúa por la vía intrínseca. Las precursores dependientes de vitamina K en su forma inactiva son sintetizados en el hígado, y la vitamina K sirve como cofactor en la carboxilación gamma del ácido glutámico en varias proteínas plasmáticas, urinarias, renales y del hueso, incluyendo también las proteínas de la coagulación dependientes de vitamina K. Posteriormente, las funciones de fijación de calcio del ácido gamma-carboxiglutámico resultan necesarias para activar la coagulación.

Es rara la deficiencia de vitamina K en los equinos, dado que es producida en cantidades suficientes en el tubo digestivo por las bacterias anaerobias a nivel de colon y ciego. Durante la deficiencia de vitamina K los precursores de la coagulación que se van sintetizando (II, VII, IX y X) se acumulan en la sangre, pero en una forma no funcional y no pueden formar puentes con el calcio debido a que los ácidos glutámicos no están gammacarboxilados, lo que da lugar a equimosis, epistaxis, sangrado gastrointestinal, sangrado urinario y hemorragias, que pueden llegar a ser letales. Hay un tiempo elevado de protrombina, lo cual refleja que la vía extrínseca de la coagulación es deficiente y que también hay un tiempo prolongado de la activación parcial de la tromboplastina, que es una forma de evaluar la vía intrínseca.

Farmacocinética. Se absorbe en el tubo GI, pero sólo en presencia de sales biliares; si se administra con alimentos grasosos se absorbe aún mejor. Se concentra en el hígado por poco tiempo. Sólo una cantidad insignificante del fármaco atraviesa la placenta. Aún no se conoce el mecanismo por el cual se elimina.

Indicaciones y dosis. El principal uso de la vitamina K_1 es el tratamiento de la intoxicación por rodenticidas con efectos anticoagulantes, dicumarol, brodifacoum, warfarina, bromadiolona, etc., y en trastornos del sangrado por formación deficiente de factores de la coagulación. No es útil en casos de hipoprotrombinemia por insuficiencia hepática. La vitamina K no es tóxica. Al acabar el tratamiento, en todos los casos se recomienda reevaluar el tiempo de coagulación.

PERROS: en casos de intoxicación por warfarina, agentes cumarínicos de primera generación o un anticoagu-

Menadiona, vitamina K sintética

Fitomenadiona, fitonadiona, filoquinona (forma vegetal de la vitamina K)

Acetomenaftona, diacetato de menadiol, vitamina K_4

Menaquinona

Fig. 55-2. Fórmulas estructurales de las vitaminas del grupo K y de los principales derivados sintéticos.

lante desconocido, se aplican 2.5 mg/kg por vía SC en varios sitios; después se administra la misma dosis por VO/5-7 días.

Cuando se sabe que la intoxicación fue causada por indandiona o agentes cumarínicos de segunda generación, se aplican 5 mg/kg por vía SC y después se administra la misma dosis por VO/12 h/2 semanas. Si se observa que el tiempo de protrombina sigue elevado, se continúa la terapia durante dos semanas más. En casos de ingestión de rodenticidas a base de bromadiolona o brodifacoum, o cuando se sabe que el agente tóxico es difacinona o clorfacinona, se administran 2.5-5 mg/kg/3-4 semanas por VO. En casos agudos se realiza una transfusión sanguínea y se administran O_2 y vitamina K_1.

También se recomienda la aplicación de una emulsión estable al 5% de vitamina K_1 en dextrosa al 5% por vía IV, para controlar la hipoprotrombinemia del perro en 30-60 min, o una solución coloidal de fitomenadiona por vía intramuscular.

Gatos: se administran 15-25 mg/animal por vía oral.

Bovinos: para el tratamiento de la intoxicación por rodenticidas se administran 0.5-2.5 mg/kg por la vía IM o IV (diluir en solución salina). En casos de hipoprotrombinemia aguda con hemorragia, se administran 0.5-2.5 mg/kg por vía IV. La deficiencia de vitamina K se ha observado como resultado de la ingestión de bis-hidroxicumarina procedente del trébol dulce.

Caballos: para el tratamiento de la intoxicación por warfarina se administran 500 mg/4-6 h por vía SC, hasta que el tiempo de protrombina regrese a sus valores normales. Para el tratamiento de la hipoprotrombinemia aguda con hemorragia la dosis es de 0.5-2.5 mg/kg por vía intravenosa.

Cerdos: para tratar la intoxicación por warfarina la dosis es 0.5-2.5 mg/kg por vía IM o intravenosa.

Cabras y ovinos: para tratar la intoxicación por warfarina se aplican 0.5-2.5 mg/kg por vía IM o IV; en hipoprotrombinemia se administra la misma dosis vía IM o SC, y en casos agudos se utiliza la vía intravenosa.

Aves: es probable la deficiencia de vitamina K por absorción escasa de esta vitamina en el intestino delgado o por administración prolongada de sulfonamidas en el tratamiento de coccidiosis. Para el tratamiento de trastornos de la coagulación se administran 0.25-0.5 ml/kg por vía intramuscular.

Efectos adversos. La deficiencia de vitamina K puede causar decremento de los factores de la coagulación y

originar hemorragias tisulares después de pequeñas lesiones. Esta deficiencia se puede atribuir a dieta inadecuada, absorción limitada o sobreutilización de vitamina K (en casos de colitis ulcerosa, resección intestinal, enfermedad hepática, etc.), e ingestión de compuestos antivitamina K (como bishidroxicumarina o warfarina), y también se puede presentar después de un tratamiento antibacteriano por destrucción de la flora bacteriana. Sólo en casos de gran necesidad se administra por vía IV; no obstante hay que recordar que se pueden presentar reacciones anafilácticas.

La administración de vitamina K en general tiene fines terapéuticos y nunca preventivos. Se le ha utilizado empíricamente para combatir hemorragias de origen no diagnosticado, así como para prevenir la epistaxis en caballos de carreras. De hecho, existen muy pocas indicaciones clínicas para la vitamina K, por otro lado recientemente se ha encontrado que la vitamina K_3 (menadiona) resulta tóxica en caballos y que dicha toxicosis se puede reproducir experimentalmente con dosis de 2.2-11 mg/kg. Los signos clínicos de la toxicosis se caracterizan por cólico renal dentro de las primeras 48 h después de la administración de la vitamina K_3, además de que el caballo arquea el lomo y se apoya contra la caballeriza con la porción posterior del cuerpo y con el perineo; puede haber dolor abdominal no muy intenso pero sí constante, el caballo se mira los flancos de manera continua y a menudo se echa. Al examen rectal se puede detectar aumento de tamaño y reblandecimiento del riñón izquierdo más que del derecho.

Los datos de laboratorio son compatibles con una enfermedad renal tubular aguda; hay varios grados de hiperazoemia y la uremia aumenta a medida que el problema avanza. Puede haber alteraciones electrolíticas con hiponatremia, hipocloremia, hipercaliemia e hipercalcemia. El análisis urinario revela proteinuria, hematuria e isostenuria. Se elevan las concentraciones urinarias de gamma-glutamiltransferasa, en contraste con los valores de creatinina; a esto se le denomina índice de gamma-glutamiltransferasa (GGT) sobre creatinina urinaria. Además, aumenta la excreción fraccional de fósforo.

A menudo se presentan complicaciones de la toxicosis por vitamina K_3, como laminitis que suele ser grave y que obligue a la eutanasia; también puede haber coagulación intravascular diseminada en las etapas finales e hiperlipemia con infiltración grasa del hígado.

En general el pronóstico de la intoxicación por vitamina K_3, una vez establecida la lesión renal, es muy pobre y con bajo porcentaje de supervivencia. Las observaciones a la necropsia se limitan a riñones aumentados de tamaño, pálidos y reblandecidos y que al ser seccionados protruyen de la cápsula.

Dada su toxicidad, se debe reprobar el uso indiscriminado de la vitamina K_3 en caballos, y no se debe utilizar la terapia con vitamina K en casos de hemorragias no diagnosticadas, ya que puede inducir daño ulterior. También es importante señalar que la acción anticoagulante de la heparina no es contrarrestada por la vitamina K, y que una hipoprotrombinemia (deficiencia del factor II) por daño hepatocelular no responde a la terapia con vitamina K.

Interacciones. La vitamina K antagoniza el efecto de agentes anticoagulantes como warfarina e indandiona. Los siguientes fármacos pueden prolongar o acentuar los efectos de la vitamina K: fenilbutazona, ácido acetilsalicílico, cloranfenicol, sulfonamidas, trimetoprim-sulfas, diazóxido, alopurinol, cimetidina, metronidazol, esteroides anabólicos, eritromicina, ketoconazol, propranolol y hormonas tiroideas. El aceite mineral reduce la absorción de la vitamina K. Cabe recordar que ciertos antibióticos administrados por VO disminuyen la población bacteriana que produce la vitamina K.

Maleato de ergonovina

La ergonovina se obtiene del cornezuelo del centeno, producto del hongo *Claviceps purpurea.* Su nombre químico es [8β-(S)]-9,10-dideshidro-N-(2-hidroxi-1-metiletil)-6-metilergolina-8-carboxamida; N-[α-(hidroximetil)-etil]-d-lisergamida. Tiene peso molecular de 325.4 Da y su fórmula condensada es $C_{19}H_{23}N_3O_2$; tiene pKa de 6.8 y es hidrosoluble.

Farmacodinámica. En general, los efectos de todos los alcaloides del cornezuelo resultan de sus acciones como agonistas parciales o antagonistas en los receptores adrenérgicos, dopaminérgicos y serotoninérgicos; el efecto dependerá de dosis, especie animal y condición fisiológica del paciente.

Indicaciones y dosis. El efecto coagulante de la ergonovina se logra por vasoconstricción capilar y disminución drástica del flujo sanguíneo.

RUMIANTES: se recomienda la aplicación de 1-3 mg por vía intramuscular.

PERRAS Y GATAS: en perras la dosis es de 0.2-0.5 mg/animal y en gatas de 0.07-02 mg/animal por vía IM. En hemorragias graves se puede repetir la dosis 3 h después. No se recomienda su aplicación en hembras gestantes. También se utiliza como oxitócico, en particular como profiláctico para facilitar la expulsión de loquios y placenta en el posparto inmediato en vacas.

Sulfato de protamina

Es una sustancia básica para neutralizar la carga ácida de la heparina y abatir su actividad anticoagulante. Es una proteína de bajo peso molecular que se encuentra en el esperma de ciertos peces. Es soluble en agua y alcohol.

Farmacodinámica. La protamina es una base y la heparina un ácido; al mezclarse se atraen, formando complejos que resultan en sales inactivas.

Indicaciones y dosis. Se utiliza en el tratamiento de hemorragias por sobredosis de heparina. También detiene la acción de la heparina *in vitro*. Se aplica por vía IV (en solución al 1-2%) lentamente y la dosis depende de los resultados en la medición del tiempo de coagulación. La velocidad de administración no debe exceder de 50 mg/10 minutos.

PERROS Y GATOS: la dosis es de 1-1.5 mg para antagonizar 1 mg de heparina.

Efectos adversos. Si se administra muy rápido por vía IV puede provocar hipotensión aguda, bradicardia y disnea. Es importante evitar dosis excesivas, ya que el sulfato de protamina es un anticoagulante débil que inhibe la formación y actividad de la tromboplastina.

Anticoagulantes

Se pueden utilizar en la profilaxia y tratamiento de trastornos resultantes del bloqueo de vasos sanguíneos por coagulación intravascular con formación de trombos o émbolos. En resumen, los usos principales serían:

- *In vitro:* para prevenir la coagulación sanguínea en transfusiones o pruebas de laboratorio
  a) En muestras de sangre para exámenes físicos y químicos.
  b) Para preservar la sangre, p. ej., en transfusiones
- *In vivo:* para prevenir el crecimiento del trombo en casos de laminitis.

Anticoagulantes para usos *in vitro*

Oxalato de sodio

Se usa a razón de 0.01 ml/ml de sangre (2 mg/ml) de un preparado al 20%.

Citrato de sodio

Se utiliza para la toma de muestras de sangre. Al reunir sangre para transfusión se usa una mezcla de ácido cítrico, citrato sódico y D-glucosa; la solución anticoagulante se denomina ACD. La ventaja del citrato es que se metaboliza totalmente en el ciclo del ácido tricarboxílico. El citrato de Na^+ se expende al 25% y se administra a una velocidad de 0.01 ml/ml de sangre.

La administración de cantidades excesivas de citrato (transfusión de grandes volúmenes) produce hipocalcemia, con posible tetania y depresión de la contracción cardiaca.

Edetato sódico (EDTA-Na)

La sal sódica del ácido etilendiaminotetraacético y varios compuestos estrechamente relacionados se han usado durante años como reactivos industriales y analíticos, por su capacidad de quelar muchos metales bivalentes y trivalentes. Aunque se descubrió que el EDTA-Na produce tetania hipocalcémica, se reconoce la naturaleza no tóxica del quelato de Ca^{2+}. Su nombre químico es N,N'-1,2-etano-dil-bis-[N-(carboximetil)-glicina]-sal tetrasódica; (etilen-dinitrilo)-ácido tetraacético tetrasódico. Tiene peso molecular de 380.1 Da y su fórmula condensada es $C_{10}H_{12}N_2Na_4O_8$.

Indicaciones y dosis. Se utiliza para prevenir la coagulación en dosis de 1 mg/5 ml de sangre. Así mismo, se emplea en la terapéutica de urgencia de la hipercalcemia, para el control de arritmias ventriculares relacionadas con digitálicos y como antídoto en casos de intoxicación aguda por plomo.

Heparina sódica

La heparina sódica previene la coagulación en dosis de 75 U/10 ml de sangre completa. Así mismo, se pueden aplicar 400-600 U/100 ml de sangre completa en las transfusiones sanguíneas. Sin embargo, en este caso la sangre no se puede usar en pruebas de isoaglutinación, complemento o fragilidad eritrocítica.

Anticoagulantes de uso sistémico *(in vivo)*

En la actualidad se emplean dos tipos de anticoagulantes para prevenir la formación y el crecimiento de trombos:

- *Heparina*, que posee un efecto directo e instantáneo sobre el proceso de coagulación
- *Derivados de la cumarina* (antagonistas de la vitamina K), que ejercen un efecto indirecto sobre el sistema de coagulación

Heparina

Está constituida por un grupo heterogéneo de mucopolisacáridos aniónicos de cadena recta; es un polímero de alto peso molecular con 30 monosacáridos, con unidades repetidas que contienen ácido sulfúrico y grupos carboxílicos, que la hacen una sustancia fuertemente ácida. La heparina comercial se obtiene del pulmón bovino y de la mucosa intestinal porcina, aunque también se puede obtener de origen ovino. La heparina de mucosa intestinal porcina es más potente en su actividad

antifactor Xa, por lo que la frecuencia de trombocitopenia es menor con este tipo de heparina. En mamíferos no es abundante la heparina de origen tisular, por lo que se han desarrollado polímeros sulfatados semisintéticos. Estos heparinoides poseen gran actividad anticoagulante y lipolítica.

Farmacodinámica. La heparina actúa de manera directa e instantánea sobre el proceso de coagulación. Al administrarla por vía IV ejerce dos efectos farmacológicos:

- Altera la coagulación sanguínea
- Reduce la concentración plasmática de triglicéridos

En el primer caso actúa de manera indirecta por medio de un cofactor plasmático, llamado cofactor de la heparina o antitrombina III, que es una globulina α_2 y un inhibidor de la proteasa que neutraliza varios factores coagulantes activados (XII_a, XI_a, IX_a, X_a, II_a y $XIII_a$).

La antitrombina III forma complejos irreversibles con la trombina, y en consecuencia ambas proteínas se inactivan. La heparina acelera esta reacción. También se forma un complejo terciario constituido por tetraheparina, antitrombina III y los factores de la coagulación. El aumento en el tiempo de coagulación es directamente proporcional a la concentración de heparina, por lo que dicho tiempo es un método satisfactorio para vigilar el efecto de la heparina. Un segundo procedimiento de laboratorio para evaluar esa acción es el tiempo parcial de tromboplastina activada.

Farmacocinética. La heparina es inactivada en el hígado por acción de la heparinasa; no se excreta por la leche ni atraviesa la placenta, y su vida media plasmática es de aproximadamente 1½ horas.

Indicaciones y dosis. La heparina se administra por vía IV, aunque también se puede usar la vía IM, en forma de reposición preparada en un medio gelatina-dextrosa; tiene duración de 24 horas.

PERROS Y GATOS: se administran 100-200 UI/kg por vía IV, y posteriormente 100-300 UI/kg/6-8 h por vía SC. La dosis profiláctica es de 70 UI/kg/8-12 h por vía subcutánea.

CABALLOS: se han recomendado 40 UI/kg/8 h/3 días por vía SC para evitar la coagulación diseminada en el casco en casos de laminitis. También se han recomendado dosis de 150 UI/kg por vía SC, seguidas de 125 UI/kg/12 h/3 días por vía SC y posteriormente 100 UI/kg/12 h/3½ días. Estas mismas dosis se han usado para prevenir la coagulación capilar en trastornos gastrointestinales graves.

PARA MANTENER CATÉTERES INTRAVENOSOS VIABLES: 200-1 000 UI, dependiendo de su longitud y diámetro.

Efectos adversos. La heparina en dosis altas puede inhibir peligrosamente la agregación plaquetaria. Por vía SC puede causar inflamación dolorosa que tiende a desaparecer en dos o tres días.

Interacciones. Puede interactuar con diversos fármacos, ocasionando aumento de su actividad, como sucede con ácido acetilsalicílico, digitálicos, antihistamínicos y tetraciclinas. Es incompatible con polimixina B.

En el cuadro 55-2 se comparan la heparina y los anticoagulantes cumarínicos en diversos aspectos.

Edetato cálcico disódico

Es un agente quelante. Su nombre químico es [[N,N'-1,2-etanodi-il bis-[N-(carboximetil)-glicinato]]-(4)-N,N',O,O',O,N,O,N'] calciato-(2)-disódico; [(etilen-dinitrilo)-tetraacetato]-calciato-(2)-disódico. Tiene peso molecular de 374.2 Da y su fórmula condensada es $C_{10}H_{12}CaN_2Na_2O_8$. Tiene un ligero sabor salino. Es soluble en agua y aún más en alcohol.

Farmacocinética. Cuando se administra por vía IM o SC tiene buena absorción. Se distribuye principalmente al líquido extracelular. No penetra en los eritrocitos y se difunde muy poco hacia el SNC. Se elimina rápidamente sin cambios por vía renal o bien en forma de complejos con los metales a los que se une.

Indicaciones y dosis. PERROS Y GATOS: está indicado en el tratamiento de envenenamientos agudos y crónicos por plomo en dosis de 25 mg/kg/6 h/2-5 días por vía intramuscular.

Efectos adversos. Está contraindicado en pacientes con anuria y se debe utilizar con precaución en pacien-

Cuadro 55-2. Comparación entre la heparina y los anticoagulantes cumarínicos

Variable	Heparina	Derivados cumarínicos
Inicio de acción	Inmediato	Gradual, llegando al máximo a las 48 h
Duración	4 h	2-5 días
Vía de administración	Parenteral	Oral
Tratamiento de la sobredosis	Protamina, sangre fresca	Sangre fresca, plasma, vitamina K

tes con insuficiencia renal. En el caso de las pequeñas especies no se recomienda utilizar la vía IV, ya que esta práctica se asocia con aumento de la presión y muerte. Los efectos más graves son los renales, pero en el perro puede provocar además depresión y problemas GI (vómito y diarrea); en estos casos se recomienda complementar con zinc.

Interacciones. Se recomienda no combinarlo con otros fármacos nefrotóxicos (p. ej., aminoglucósidos o anfotericina B). Se puede diluir en solución salina o dextrosa al 5 por ciento.

Antagonistas de la vitamina K

Existen dos grupos de antagonistas (fig. 55-3):

a) Derivados de la cumarina
b) Derivados de la indandiona

Estos antagonistas competitivos reducen las concentraciones plasmáticas de los factores de la coagulación que dependen de la vitamina K, por lo que disminuyen la coagulabilidad de la sangre.

Al comenzar el tratamiento con un antagonista de la vitamina K, hay un periodo de latencia antes de que se manifiesten los efectos; el principal determinante de dicho periodo es la desaparición de los factores de la coagulación preformados, que dependen de la vitamina K.

La sobredosis o la intoxicación por un antagonista de la vitamina K se manifiestan por un tiempo de protrombina prolongado con hemorragias, las cuales van desde petequias en mucosas hasta amplias áreas en la piel.

Anticoagulantes derivados de la cumarina

Estos compuestos se descubrieron en el decenio de 1920 al observar que el ganado que consumía trébol en mal estado presentaba tiempos de sangrado prolongados, o hemorragias muchas veces letales después de intervenciones como la castración o amputación de cuernos o incluso de manera espontánea. Varios años después se descubrió que la causa era el dicumarol, que luego se utilizó en medicina humana en la terapéutica de las trombosis.

Los anticoagulantes de cumarina e indandiona se metabolizan en el hígado y se eliminan por la orina. A diferencia de la heparina, estos compuestos sí atraviesan la placenta y se eliminan en la leche.

Dicumarol (bishidroxicumarina). Su nombre químico es 3,3'-metilen-bis-[4-hidroxi-2H-1-benzopiran-2-ona]; 3,3'-metilen-bis[4-hidroxicumarina]. Su fórmula condensada es $C_{19}H_{12}O_6$; es soluble en soluciones alcalinas y bases orgánicas, e insoluble en agua, alcohol y éter.

Farmacocinética. Se administra por VO y su efecto máximo se produce en tres a cinco días.

Indicaciones y dosis. Es eficaz para la profilaxis y tratamiento de la trombosis venosa en seres humanos. En medicina veterinaria se utiliza raras veces. Existen tres dicumaroles sustituidos: cumetarol, etilendiscumarina y el etil-discumacetato, que actúa con más rapidez, pero con lapso de actividad más corto; inhibe la síntesis de los cuatro factores de la coagulación que dependen de la vitamina K: I, II, VII y XI.

HO O O
Hidroxicumarina

O O O O
OH OH
Dicumarol

O O
CH3
OH O
Warfarina

O
O
Fenindiona

Fig. 55-3. Fórmulas estructurales de los principales antagonistas de la vitamina K.

Perros: el dicumarol se utiliza a razón de 5 mg/kilogramo.

Efectos adversos. Es un anticoagulante con la desventaja de tener absorción lenta y errática, por lo que no pueden predecirse con precisión sus efectos. Su efecto puede durar hasta dos días después de terminar el tratamiento. La DL_{50} en ratas es de 541.6 mg/kg. Puede ocasionar hemorragias. No debe utilizarse en estados de desnutrición ni junto con antiinflamatorios no esteroideos.

Interacciones. No debe administrarse en pacientes tratados recientemente con cloranfenicol, debido a que éste inhibe el sistema microsómico hepático, lo que puede provocar que el dicumarol tenga una vida media prolongada.

Warfarina sódica

Su nombre químico es 4-hidroxi-3-(3-oxo-1-fenilbutil)-2H-1-benzopiran-2-ona; 3-(α-acetonilbencil)-4-hidroxicumarina. Su fórmula condensada es $C_{19}H_{15}NaO_4$. La warfarina sódica se encuentra en forma de polvo cristalino y tiene sabor suave. Es muy soluble en agua y alcohol.

Farmacodinámica. La warfarina ejerce su efecto anticoagulante al interferir en la acción de la vitamina K en la síntesis de los factores de la coagulación II, VII, IX y X.

Farmacocinética. Después de la administración por VO se absorbe rápida y completamente. Se une en un porcentaje alto a proteínas plasmáticas (hasta 99%). Este dato es importante, si se considera que sólo el fármaco libre es activo. La vida media plasmática puede variar de horas a días dependiendo de la especie. Se metaboliza principalmente en el hígado, para formar metabolitos que se excretan en orina y bilis; algunos son nuevamente reabsorbidos y se eliminan en orina.

Indicaciones y dosis. La warfarina es el más seguro de los anticoagulantes dicumarínicos, el más económico y el único cuyos metabolitos poseen actividad anticoagulante. También se emplea como rodenticida.

La misma dosis puede administrarse por VO o vía parenteral. Tiene el mismo periodo de latencia y la misma duración de acción que el dicumarol, aunque su respuesta es menos variable. En todos los casos se debe realizar un seguimiento del tiempo de protrombina y, en caso necesario, reducir la dosis.

Perros: en casos de tromboembolia pulmonar la dosis es de 0.1 mg/kg/día por vía oral.

Gatos: para el tratamiento de tromboembolismo aórtico y pulmonar se administran 0.06-0.1 mg/kg/día por VO. Para el tratamiento de tromboembolia se comienza con 0.5 mg/gato/día por VO y se ajusta conforme a los resultados de las pruebas de coagulación.

Caballos: como anticoagulante, se administran 0.18 mg/kg/24 h por vía oral.

Efectos adversos. El principal efecto adverso de la warfarina es que provoca hemorragias intensas (anemia, trombocitopenia, hematomas, equimosis, epistaxis, hematuria, melena, hemotórax, hemorragias intracraneales y pericárdicas), debilidad y muerte. Está contraindicada en pacientes con problemas de coagulación y hemorragias, en los que van a ser intervenidos quirúrgicamente o que van a ser simplemente anestesiados para alguna prueba diagnóstica, que padezcan úlceras GI, o hemorragias en aparato respiratorio o genitourinario, con problemas de hipertensión e insuficiencia hepática. Es embriotóxica y provoca malformaciones congénitas. Si por alguna razón se requiere utilizar un anticoagulante durante la gestación, es preferible administrar heparina en dosis bajas.

Tratamiento de la intoxicación. Una sobredosis puede provocar hemorragias intensas; se trata con vitamina K.

Interacciones. Los siguientes fármacos potencian los efectos de la warfarina: esteroides anabólicos, hidrato de cloral, cloranfenicol, cimetidina, trimetoprim/sulfa, danazol, eritromicina, ácido etacrínico, fenoprofeno, glucagon, ibuprofeno, indometacina, isoniazida, ketoprofeno, ácido meclofenámico, metronidazol, miconazol, ácido nalidíxico, neomicina, fenilbutazona, propoxifeno, propiltiouracilo, quinidina y salicilatos.

Los siguientes fármacos disminuyen los efectos tóxicos de la warfarina: barbitúricos (fenobarbital, etc.), carbamazepina, corticosteroides, corticotropina, griseofulvina, mercaptopurina, rifampicina, espironolactona y, por supuesto, vitamina K.

Derivados de indandiona

En términos generales, ejercen las mismas acciones que las cumarinas y todos se administran por VO.

La fenindiona fue el primer producto que se obtuvo; es el que actúa con más rapidez, pero su actividad es la más breve. Posee un derivado metoxi, la anisindiona, de acción más prolongada. La brondindiona y la clorindiona son derivados halogenados de la fenindiona y poseen hasta diez veces mayor potencia que ésta. Los productos metabólicos de la fenindiona imparten un color rojo a la orina. La difenadiona tiene la acción más prolongada de todos los antagonistas de la vitamina K.

Agentes fibrinolíticos

La actividad fibrinolítica puede ser potenciada o inhibida por diversos agentes endógenos y exógenos. Los agentes activadores o potenciadores son algunas hormonas (andrógenos y corticosteroides), enzimas (estreptocinasa, estafilocinasa, urocinasas) y epinefrina, bisorbina y fibrinolisina. La inhibición se produce al prevenir la acti-

Cuadro 55-3. Principales factores implicados en la síntesis de hemoglobina y eritrocitos

Hemoglobina	Eritrocitos
Hierro (Fe)	Anemia: estimula su formación
Cobre (Cu)	Policitemia: disminuye su formación
Cobalto (Co)	Hipoxia: estimula su formación
Proteína dietética	Requiere la integridad de las células madre de la médula
Vitamina B_{12}, cianocobalamina, ácido fólico	Integridad de células progenitoras

vación del plasminógeno, o por prevención del efecto de la plasmina. Aún no se usan en medicina veterinaria, pero es necesario mencionarlos con el fin de brindar al médico veterinario los elementos básicos para casos de intoxicación, y ante la posibilidad de que planee utilizarlos. Su principal función es disolver los coágulos que se depositan en los vasos sanguíneos pequeños.

Estreptocinasa-estreptodornasa

Es un polvo que contiene enzimas estreptocócicas combinadas con plasminógeno de origen placentario. La estreptocinasa activa el plasminógeno y la enzima proteolítica plasmina, que licua la fibrina o el coágulo sanguíneo. La estreptodornasa licua los exudados purulentos o caseosos, por su acción sobre la desoxirribonucleoproteína. La estreptocinasa se utiliza cuando se requiere remover la fibrina o un exudado viscoso. También se emplea para el tratamiento de heridas, como quemaduras, úlceras, eccema crónico u otitis externa. Su efecto es más fuerte y útil al inicio de la formación de trombos y coágulos.

Ancrod

Es una enzima parecida a la trombina que se obtiene del veneno de la serpiente malaya *Agkistrodon rhodostoma*. Produce émbolos microscópicos que son eliminados rápidamente de la circulación.

Urocinasa

Se le considera un activador del plasminógeno. La urocinasa se encuentra en la orina; se forma en riñón, sudor y leche. Su función es conservar los conductos y las vías urinarias libres de depósitos de fibrina. Además, previene en un 80% las adhesiones serosas posoperatorias.

Bisorbina lactosada

Es un agente fibrinolítico sintético que aún está en etapa de investigación. Su efecto es similar al de la urocinasa.

Fibrinolisina

Es un preparado enzimático que se obtiene de una fracción del plasma humano. Se obtiene por acción de la estreptocinasa sobre la profibrinolisina humana. Se utiliza en el tratamiento de la trombosis y del embolismo.

Agentes hematínicos

La sangre de los animales domésticos es capaz de transportar 20 ml de O_2/10 ml. Un gramo de hemoglobina capta por lo general 1.36 ml de O_2. Estas proporciones permiten un equilibrio adecuado de la oxigenación del individuo, por lo que es imprescindible mantenerlas para asegurar la salud del animal.

Para la síntesis de la hemoglobina y la formación de eritrocitos se requieren varios factores que se enumeran en el cuadro 55-3. En el cuadro 55-4 se relaciona el número de eritrocitos con la cantidad de hemoglobina en las especies domésticas.

Cuadro 55-4. Relación entre especie, número de eritrocitos y cantidad de hemoglobina en varias especies

Especie	Eritrocitos (millones/mm^3)	Hemoglobina (g/100 ml)
Caballos	6.9	11
Vacas	6.3	12
Ovejas	8.1	11
Cabras	13.9	11
Cerdos	7.4	12
Perros	6.2	13
Gatos	7.2	10.5
Varones	5.4	17
Mujeres	4.8	15.5

Anemias y su tratamiento

Existen muchos tipos de anemia en los animales domésticos, pero sólo se citarán algunos:

- Anemia ferropriva de los lechones (la más conocida)
- Anemia infecciosa equina (teóricamente, el animal se debe sacrificar por ser portador de por vida del virus que la causa)
- Anemia hemorrágica
- Anemia hipodisplásica
- Anemia idiopática

Anemias por deficiencias de vitamina B_{12} y ácido fólico

Por lo general, las anemias por deficiencia de vitaminas se caracterizan por ser macrocíticas hipercrómicas, debido principalmente a que se detiene la eritropoyesis y las células sólo llegan a la etapa de macrocito. Algunos autores mencionan que la deficiencia de vitamina B_{12} y ácido fólico induce solamente a una anemia normocítica moderada. Sin embargo, en los animales domésticos no se ha demostrado que tal deficiencia genere anemia perniciosa, como sucede en el ser humano. Estas vitaminas se han utilizado para aumentar el rendimiento de caballos y perros de carreras, pero su efecto al respecto nunca ha sido demostrado. Aunque la deficiencia es rara en animales domésticos, es posible que en casos en los que sucede esto disminuyan las variables productivas.

Anemia ferropriva del cerdo y otras anemias

La anemia ferropriva del cerdo es característica de animales recién nacidos, en los que la cantidad de hierro al nacer no es suficiente para mantener la eritropoyesis normal, ya que las cerdas proveen sólo una fracción. Se hace más evidente en animales con nutrición inadecuada y que no tienen acceso a tierra (que es una fuente de hierro). Esto hace que la leche materna que ingirieron no sea de buena calidad. Dada la mejora genética del cerdo actual, la anemia ferropriva es más clara si no se le suplementa para satisfacer la elevada demanda de Fe. Por ello es indispensable la administración de Fe para corregir este tipo de anemia.

Hierro (Fe)

Aunque existen muchos preparados farmacéuticos que contienen hierro, los efectos sobre apetito, vigor, etc., que proclaman los fabricantes están por comprobarse. El único efecto que se reconoce para el hierro es cuando se aplica con fines terapéuticos en la corrección de anemias. El Fe se encuentra en los siguientes sitios:

- Molécula de hemoglobina de los eritrocitos (60-70%)
- Músculos (5-7%)
- Interior de la célula en forma de ferritina o hemosiderina (25%)
- Sistema enzimático de respiración (0.1%)

Farmacocinética. El hierro se absorbe del tubo digestivo según las necesidades de la eritropoyesis misma, que aumenta en caso de hemorragias, anemias y estados de hipoxia, por ejemplo cuando se desplazan animales a un lugar más elevado sobre el nivel del mar. Por supuesto, el ejemplo más conocido es la anemia ferropriva del lechón. En este caso resulta impráctica la administración oral de sulfato ferroso o cualquier otra forma de Fe oral, dado que el lechón obtiene casi la totalidad de sus nutrimentos de la leche materna. No obstante, se han ensayado tinturas con Fe aplicadas a las tetas de la cerda. El éxito de esta maniobra es variable, pero sin duda requiere de mayor control y buen manejo.

Indicaciones y dosis. Los estudios realizados sobre la anemia ferropriva de los lechones indican que en este trastorno, desde el segundo día ocurre una destrucción importante de eritrocitos, y que siete a 10 días después del nacimiento los valores de Fe disminuyen de 11 a 5-6 g/100 ml, tanto por falta de hierro en la leche como por incapacidad de reutilizar el Fe de la hemoglobina biotransformada. Se debe inyectar Fe, y la respuesta clínica debe ser muy clara: el restablecimiento dentro de la primera semana. Por lo general se administra de manera profiláctica al segundo día de edad. Aunque la deficiencia de Fe en otras especies domésticas es rara, en ocasiones se presenta. Además de corregir la causa de la deficiencia, se debe administrar Fe. La recuperación es rápida y ello permite confirmar el diagnóstico. En el cuadro 55-5 se presentan algunas recomendaciones para el uso de Fe y las especies en las que se aplica.

Efectos adversos. La sobredosis de Fe en cualquier forma o su administración repetida a largo plazo pueden ocasionar toxicosis, llamadas hemosiderosis y hemocromatosis. La primera se refiere únicamente a la pigmentación de la piel; la segunda conlleva además de la pigmentación lesión hepática y hasta cirrosis. Los lechones intoxicados tienen la cara de un color oscuro característico, diarrea sanguinolenta, taquicardia, hipotensión, disnea, postración y finalmente choque. Por ello, cuando se administra Fe parenteral se prefiere el hierro asociado a dextrano. Se utilizan formas bivalentes y trivalentes de sulfato de Fe (ferroso y férrico), incluidas en un polímero (el dextrano), con azúcares entrelazados para brindar una estructura tridimensional que atrapa el Fe y le permite su liberación de manera sostenida, al menos por dos o tres semanas. Las formas tóxicas de hierro dextrano son aquellas que permiten la liberación rápida de los iones de hierro.

Cuadro 55-5. Recomendaciones y dosis de hierro en diferentes especies

Especie	Dosis
Hierro peptonizado*	
Perros	100 μg/IM, perro adulto
Ovinos y caprinos	50-150 μg/IM
Potros y caballos	350-500 μg/IM
Bovinos adultos	500-800 μg/IV (se recomienda no aplicar más de 10 dosis)
Cocodilato de hierro	
Caballos y bovinos	1.5 g/3-5 días/SC
Citrato de hierro	
Bovinos y equinos	200 mg/animal/SC
Ovinos y cerdos	60-100 mg/animal/3-4 días/2 semanas/SC

*Hay presentaciones para aplicación parenteral únicamente. Sin embargo, la presentación de Fe estabilizado con dextrano y por lo común con fenol como antioxidante es la más popular en el mercado.

Tratamiento de la toxicosis. Los signos son similares en la mayoría de las especies y pueden tratarse con mesilato de deferoxamina, un agente quelante, a razón de 20 mg/kg por VO, repitiendo la dosis a las 4 h si es necesario. Si se escoge la vía IV, se administra por goteo, utilizando venoclisis y en dosis de 40 mg/kg en 4 horas.

Hierro dextrano

El hierro dextrano es un complejo férrico y ferroso oxihidróxido con un polímero de formas de dextrosa de bajo peso molecular, pero con enlaces que imparten tridimensionalidad. La presentación inyectable es un líquido de color castaño oscuro, ligeramente viscoso y miscible en agua o solución salina. Tiene pH de 5.2-6.5.

Farmacocinética. Cuando se aplica por vía IM, se absorbe lentamente por la vía linfática. Cerca de 60% del fármaco se absorbe a los tres días de administrado, y en una a tres semanas se ha completado 90% de la absorción. Se une a la hemosiderina, ferritina o transferrina. Atraviesa la placenta, aunque se desconoce el mecanismo exacto. En leche sólo se llegan a detectar trazas de Fe. Se elimina lentamente del organismo, conforme se va destruyendo la hemoglobina. Una cantidad insignificante se elimina en heces. Se pueden encontrar pequeñas cantidades en pelo y uñas y en la descamación de piel y mucosas.

Indicaciones y dosis. **Cerdos de tres días de edad:** 100-200 mg/lechón vía IM y se repite la dosis de 100 mg a los 7-21 días de edad.

Bovinos: 500 mg-1 g/animal por vía intramuscular.

Perros y gatos: 25-35 mg/animal por vía intramuscular.

Efectos adversos. Las dosis altas aplicadas a hembras gestantes pueden causar teratogenicidad. Los animales suelen presentar signos de alergia o reacciones locales en el sitio de inyección; con sobredosis o dextranos de mala calidad (poco polimerizados) que liberan rápido el Fe se presentan diversos grados de afección aguda con hepatotoxicidad, incluyendo la muerte.

Interacciones. No se debe administrar a pacientes que hayan recibido cloranfenicol, debido a que éste retarda la presentación del efecto del hierro. El hierro dextrano es incompatible con clorhidrato de oxitetraciclina (pues se neutralizan mutuamente por quelación) y sulfadiazina sódica. Al parecer disminuye la eficacia de la penicilamina al reducir su absorción.

Sulfato ferroso

El sulfato ferroso es un suplemento mineral que se encuentra cristalizado o granulado. No tiene olor y es de color verde muy claro. Cuando se expone a la humedad adquiere una tonalidad castaña amarillenta y no debe utilizarse.

Farmacocinética. Principalmente se absorbe en duodeno y yeyuno proximal. La presencia de alimento en estómago disminuye su absorción. Una vez absorbido, el Fe se une inmediatamente a la transferrina, la cual lo transporta a la médula ósea; posteriormente se incorpora a la hemoglobina.

Indicaciones y dosis. Está indicado para el tratamiento de la anemia por deficiencia de hierro. La duración del tratamiento depende del grado de deficiencia de Fe y se deben hacer seguimientos, para suspenderlo cuando la anemia haya sido resuelta.

Caballos: 2-8 g/animal una vez por semana por vía oral.

Vacas: 8-15 g/animal una vez por semana por vía oral.

Cerdos y ovinos: 1-15 g/animal una vez por semana por vía oral.

Perros: 100-300 mg/animal/24 h/10-15 días por vía oral.

Gatos: 50-100 mg/animal una o dos veces por semana por VO, hasta resolver la anemia.

Efectos adversos. Tanto el sulfato ferroso como otras presentaciones de Fe están contraindicadas en pacientes con hemosiderosis, hemocromatosis y anemia hemolítica. Debido a que irrita el tubo GI, está contraindicado en pacientes con antecedentes de úlceras. Las heces se vuelven oscuras y se confunden con melena. La ingestión de dosis 10 veces superiores a las señaladas causa intoxicación aguda con signos neurológicos y de hepatotoxicosis aguda. Se ha informado que la ingesta de 10-15 tabletas de sulfato ferroso, del usado en la gestación en mujeres, puede causar la muerte de un perro de talla pequeña.

Tratamiento de la intoxicación. Puede administrarse deferoxamina, que es un agente quelante. Una vez que se forma el complejo deferoxamina-hierro se elimina con rapidez por vía renal.

Interacciones. Inhibe la absorción de fluoroquinolonas y tetraciclinas administradas VO. Los antiácidos y la cimetidina inhiben la absorción de los suplementos de hierro.

Cobalto

El cobalto es un mineral necesario para la síntesis de vitamina B_{12}. En todo el mundo se presenta la deficiencia de cobalto en ovejas, que se caracteriza por emanciación, diarrea y sobre todo anemia, con capacidad disminuida de transporte de O_2. En bovinos es menos común, pero se evidencia por un mal estado del animal que es difícil de diagnosticar, con anemia, tanto del ganado adulto como de sus crías.

Indicaciones y dosis. Como la deficiencia de cobalto es endémica, éste se asperja en los campos o se administra en el pienso. Por lo general, la deficiencia de cobalto se manifiesta en una síntesis deficiente de cianocobalamina (B_{12}) en el rumen; por tanto, en un brote ya establecido se aconseja la administración parenteral de vitamina B_{12}. Las formas en que se administra el cobalto son carbonato, óxido y cloruro. Para complementar los pastos se utiliza sulfato de cobalto en cantidades de 1.5-2 kg/hectárea, o incluso más. Debe calcularse que los pastos no tengan menos de 0.1 ppm de este elemento, ni más de 20 ppm. El exceso de cobalto puede dar signos muy parecidos a la deficiencia, por lo que en cada región se debe establecer la duración del tratamiento y la persistencia de la suplementación profiláctica. En el cuadro 55-6 se presentan recomendaciones y dosis de cobalto en diferentes especies.

Efectos adversos. Es importante que el veterinario emplee con precaución el cobalto, pues puede inducir lesión del miocardio, policitemia o destrucción de las células alfa pancreáticas, productoras del glucagon.

Cobre

Al igual que el Fe, el cobre participa como cofactor enzimático. Una de la funciones más importantes del Cu es participar en la utilización del Fe por la hemoglobina, aunque también actúa con la oxidasa del ácido ascórbico, la polifenoloxidasa, la lactasa y otras. Su deficiencia se hace evidente a través de cambios en el crecimiento del pelo o del vellón en ovejas y oscurecimiento de la piel. En hembras gestantes produce aplasia del tejido nervioso, anemia microcítica hipocrómica y posiblemente desmielinización del sistema nervioso central.

El Cu es poco utilizable cuando los terrenos son ricos en molibdeno y zinc, pues se generan plantas pobres en cobre. Si éste disminuye, la absorción de Fe también se afecta.

Indicaciones y dosis. Este elemento se emplea en forma de sulfato, glicinato de cobre o cobre metionina. Los suelos deficientes en este metal se pueden complementar con sulfato de cobre a razón de 4-18 kg/ha, lo que permite niveles adecuados en la pastura durante dos a tres años. Se requieren 5-8 mg/kg/día para todas las especies, aunque puede incrementarse la dosis hasta 150-200 mg/kg. Al parecer, los becerros no reaccionan

Cuadro 55-6. Recomendaciones y dosis de cobalto en diferentes especies

Especie	Dosis VO profiláctica	Dosis VO en deficiencias
Bovinos	25 mg/día	500 mg/día
Becerros	10 mg/día	200 mg/día
Ovejas adultas	5 mg/día	100 mg/día
Corderos	2.5 mg/día	50 mg/día

tan bien a los tratamientos como los animales adultos. Es poco probable que se presente deficiencia en perros, gatos, aves y cerdos.

Efectos adversos. La sobredosificación con Cu causa necrosis hepática aguda con hemólisis aguda, ictericia y lesión renal. La toxicosis es aguda por la liberación hepática masiva del Cu después del nivel de saturación.

Eritropoyetina recombinante (Er)

La eritropoyetina es el factor regulador más importante en la eritropoyesis. Aunque la estructura química de esta hormona se desconoce en perros y gatos, la glucoproteína de 193 aminoácidos del ser humano es funcionalmente homóloga. En la figura 55-4 se presenta la estructura tridimensional de las cuatro principales cadenas de esta proteína y sus formas de unión en una eritropoyetina.

La eritropoyetina es sintetizada en el riñón por células especializadas situadas cerca de las células endoteliales en los capilares, tanto en la corteza como en la médula. En perros no existe síntesis extrarrenal de eritropoyetina, como sucede en seres humanos y roedores. Los principales estímulos que aumentan la síntesis de eritropoyetina son anemia e hipoxia. La eritropoyetina se libera al torrente sanguíneo y estimula la proliferación y maduración de eritrocitos en la médula ósea. Cuando se ha alcanzado un equilibrio en la oxigenación de los tejidos, se deja de sintetizar y secretar.

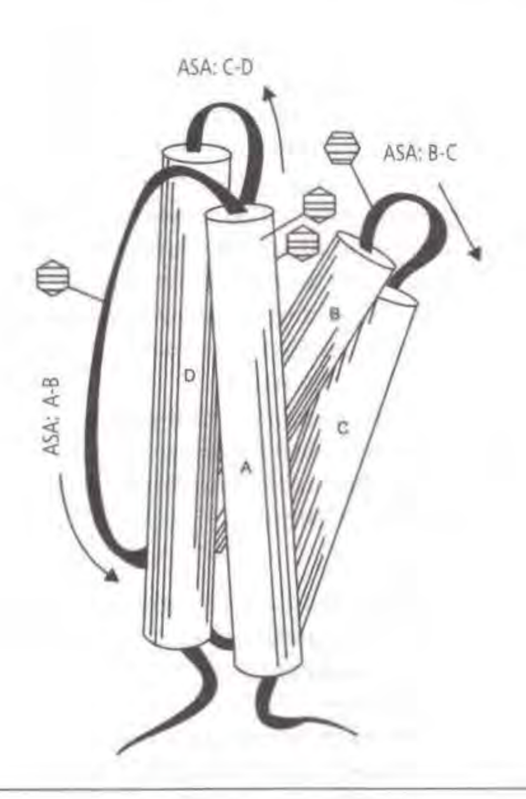


Fig. 55-4. Estructura tridimensional de la eritropoyetina humana, con cuatro cadenas principales unidas por asas. Su estructura es muy similar a la propia de la somatotropina.

En algunos casos, como en insuficiencia renal crónica, leucemia, alteraciones de la médula ósea, algunas anemias causadas por fármacos o de tipo hereditario, e incluso en casos de malnutrición, quizá se requiera estimular la eritropoyesis. De tal manera, en pacientes con anemia no regenerativa la eritropoyesis se altera o no estimula la producción de nuevos eritrocitos (una respuesta adecuada se observa cuando hay más de 1% de reticulocitos). Para que la Er tenga efecto *in vivo*, se requiere glucolización previa y la reducción a 165 aminoácidos, a fin de generar una glucoproteína con 40% de carbohidratos y peso molecular de 30.4 daltons.

Indicaciones y dosis. La eritropoyetina recombinante humana es un producto biotecnológico obtenido por ingeniería genética y producido por *E. coli* al que se ha injertado el gen correspondiente; su acción es homóloga en el perro y se le puede utilizar para reducir la anemia.

Perros: se ha demostrado que la inyección IV de eritropoyetina tres veces a la semana eleva, dependiendo de la dosis, el hematócrito en perros. Esta medicación elimina la necesidad de transfusiones en pacientes con anemias no regenerativas, como en el caso de la insuficiencia renal crónica. Sin embargo, los pacientes con anemia aplásica no regenerativa no reaccionan a la eritropoyetina, aun administrando una dosis 10 veces mayor de la usual.

Perros y gatos: la dosis es de 100-150 U/kg, con lo que se obtiene una respuesta casi completa a las cuatro a 12 semanas. Cuando se logra obtener un hematócrito normal para la especie (37-50% en perros y 30-40% en gatos), se reduce la dosis a una vez por semana. Es aconsejable suplementar adicionalmente con sulfato ferroso (10 mg/kg/día por VO) y alimentación balanceada, para obtener una mejor respuesta.

Cuando hay hemorragia GI se debe eliminar la causa; en los animales tratados con eritropoyetina mejoran el apetito y la hidratación y se recupera peso rápidamente. Se encuentran más activos y contentos. Sin embargo, la eritropoyetina no reduce la insuficiencia renal, y para evitar un incremento de nitrógeno ureico se debe continuar la restricción de proteína en la dieta.

En pacientes que serán sometidos a cirugías en las que se predice un sangrado importante también se puede administrar eritropoyetina.

Interacciones. No se recomienda administrar esteroides anabólicos. No está contraindicado el uso de cimetidina, ranitidina, famotidina o sucralfato.

Efectos adversos. En perros se ha evaluado la eficacia y seguridad de la eritropoyetina; a la fecha, los estudios preliminares indican un efecto similar a lo observado en seres humanos. Sin embargo, dado que

la eritropoyetina es una glucoproteína, puede inducir reacciones inmunitarias y posteriormente anemias no regenerativas graves.

Pueden presentarse reacciones alérgicas en el sitio de inyección, como eritemas y artralgias. El efecto secundario más grave sería una respuesta inmunitaria en contra de ambas eritropoyetinas, la administrada y la del paciente, en cuyo caso se suspende de inmediato la administración del fármaco.

Para detectar un descenso en la eritropoyesis, la administración debe realizarse bajo un seguimiento estrecho. Parece ser que las dosis altas inducen más fácilmente esta reacción. Se recomienda hacer transfusiones para restablecer el bienestar del animal.

Tratamiento de la insuficiencia cardiaca congestiva (ICC) en perros y gatos

Introducción

Cuando el corazón no logra mantener el gasto que demanda el organismo se desarrolla insuficiencia cardiaca. Se ha estimado que al menos uno de cada diez perros sufren algún tipo de problema cardiaco. Alrededor de 90% de todos estos casos se vinculan con enfermedades cardiacas adquiridas (insuficiencias auriculoventriculares, cardiomiopatías, arritmias, etc.) y el 10% restante se relaciona con defectos congénitos. La insuficiencia cardiaca más común en el perro es la insuficiencia mitral (IM). Esta patología puede presentarse sola o combinada con anormalidades de la válvula tricúspide. Rara vez está afectada la válvula aórtica, y aún es más escasa la participación de la válvula pulmonar.

Epizootiología

El grado de prevalencia de la ICC varía con edad, sexo y raza. En orden de incidencia, las enfermedades cardiacas adquiridas causales de ICC en perros son las siguientes:

- Degeneración crónica adquirida de las válvulas auriculoventriculares
- Cardiomiopatías (dilatada, hipertrófica)
- Dirofilariasis y otras causas de *cor pulmonale*
- Enfermedad o derrame pericárdico
- Anormalidades de conducción y ritmo
- Enfermedad cardiaca hipersensible
- Tumores cardiacos

La insuficiencia mitral es la enfermedad cardiaca más común en la población geriátrica canina. Está presente en cerca de 58% de los perros de más de nueve años de edad y afecta más a menudo a razas pequeñas.

Etiología y fisiopatología

El principal problema de la IM es la incapacidad de la válvula de soportar la presión de 1 220 mmHg o más que alcanza la cavidad ventricular durante la sístole. El resultado es un reflujo hacia la aurícula. La incompetencia de la válvula se debe a cambios degenerativos de las valvas, a menudo con crecimientos o vegetaciones fomentados por la colágena. Con el crecimiento, las valvas se debilitan y es fácil que el aumento repentino de la presión intracavitaria ventricular (0.5-120 mmHg), ejerza demasiada presión sobre la superficie ventricular de las valvas y provoque su prolapso hacia la aurícula. Clínicamente el prolapso se ausculta como un chasquido mesosistólico producido por el estiramiento de las valvas y de las cuerdas tendinosas, y posteriormente se desarrolla un soplo sistólico bien definido. Es importante que el veterinario reconozca este problema, pues el aumento de la superficie de las valvas absorbe mayor presión del ventrículo, y un aumento de la demanda cardiaca puede inducir un prolapso completo de la valva, por rotura de las cuerdas tendinosas. Un paciente que ya ha desarrollado una IM deberá moderar o suprimir el ejercicio.

En condiciones de baja demanda del gasto cardiaco, las presentaciones crónicas leves de enfermedad valvular no causan funcionamiento anormal de las valvas. En las formas más graves, el cerrado es incompleto debido al doblamiento de los contornos de las valvas, a su retracción por fibrosis, por rotura de las cuerdas tendinosas y por la dilatación del anillo auriculoventricular. El reflujo causa turbulencia, aumento de la presión y dilatación de la aurícula, que normalmente no es capaz de manejar presiones intracavitarias mayores de 25 mmHg y las cuales en casos de desarrollo progresivo y lento de IM pueden llegar a 35 mmHg. Si esta fase de hipertensión de ventrículo (derecho)-circulación pulmonar-aurícula (izquierda) es prolongada, se puede desarrollar dilatación ventricular derecha.

El gasto cardiaco, que es reflejo de la eficiencia ventricular izquierda, disminuye, y con esto se ponen en marcha los mecanismos compensatorios de la reserva circulatoria, que incluyen:

1. Aumento del tono adrenérgico y estímulo de los receptores adrenérgicos beta del corazón, con el subsecuente aumento del cronotropismo y el inotropismo cardiacos.
2. Vasoconstricción venosa, que produce aumento del retorno venoso y, por tanto, de la precarga.
3. Vasoconstricción arterial selectiva, que causa redistribución del flujo a los órganos vitales, aumento de la tensión arterial y de la poscarga y disminución

del flujo renal, la que no sólo disminuye el volumen de filtrado renal, sino que también activa el sistema renina-angiotensina-aldosterona por activación del aparato yuxtaglomerular. Esto induce la retención de Na y, con ello, de agua en el espacio intravascular, agravando el aumento de la precarga.

Estos mecanismos tienden a aumentar el gasto cardiaco y a compensar inicialmente la IM; empero, a corto o mediano plazo la vasoconstricción venosa produce un aumento de la precarga, y la vasoconstricción arterial eleva la resistencia arterial y, por tanto, la poscarga. El estímulo del eje renina-angiotensina-aldosterona aumenta la volemia. En otras palabras, el incremento del gasto cardiaco se logra por aumento de la precarga y la poscarga. El mantenimiento de esta situación traerá las siguientes consecuencias:

- Taquiarritmias e hipertrofia ventricular izquierda (al punto que se imposibilita la contracción del miocardio)
- Dilatación ventricular derecha o bilateral, lo que lleva a un fallo valvular tricuspídeo asociado
- El aumento de la volemia y la poscarga tienen como consecuencia congestión y ascitis, con el resultado de falla cardiaca congestiva.

Signos clínicos

Se distinguen cuatro grados de ICC:

- Grado I: no se manifiestan signos clínicos
- Grado II o ICC ligera: sólo aparecen signos después de que el animal realiza un ejercicio físico que demande mayor gasto cardiaco del que puede lograr la reserva disminuida
- Grado III: se manifiestan signos con cualquier esfuerzo
- Grado IV: se manifiestan signos aun cuando el animal se encuentre en reposo

En la IM temprana (ICC grado I) se detecta un soplo sistólico suave, y el primero y segundo ruidos cardiacos se pueden encontrar desdoblados. Es claro que hay una reserva cardiaca progresivamente disminuida, donde a menudo no se distingue el grado. Aunque hay intolerancia al ejercicio, los cambios radiográficos, electrocardiográficos y ecocardiográficos están ausentes. La presencia del soplo por sí sola no es indicativa de la gravedad de la insuficiencia.

La IM moderada (ICC grado II) provoca tos (productiva, acuosa-espumosa), que usualmente se presenta durante la noche y con el ejercicio; disnea al ejercicio, y un soplo que va de sistólico a holosistólico, pero el primero y segundo ruidos cardiacos son diferenciables. El soplo no se irradia a otras partes de la caja torácica, por lo que no se escucha del lado derecho, a menos que exista una insuficiencia simultánea en la tricúspide. El electrocardiograma (ECG) estará dentro de los límites de lo normal o mostrará una ligera prolongación de la onda P, un incremento en la amplitud de la onda R en las derivaciones II, III, y AVF, o ambas cosas. Rara vez hay arritmias. Los cambios radiográficos son leves, y muestran aumento moderado del tamaño de las venas pulmonares (la vena pulmonar tiene el mismo tamaño que la arteria pulmonar) y edema pulmonar intersticial ligero o ausente. La hipertrofia ventricular es mínima, la contracción ventricular es normal y en un corte transversal la dimensión auricular derecha es mayor que la dimensión de la aorta en su origen. El soplo puede irradiar al lado derecho y es difícil diferenciarlo de una insuficiencia tricuspídea. Ocasionalmente se escucha un desdoblamiento del segundo ruido cardiaco. La presencia de un tercer o cuarto ruido cardiaco siempre es signo de insuficiencia grave (ritmo de galope). A medida que avanza la ICC aumenta el porcentaje de cada signo (ICC grados III y IV). Aunque las insuficiencias cardiacas derecha e izquierda comparten algunos signos, en cada caso se acentuarán algunos de ellos, lo que facilitará el diagnóstico.

Diagnóstico

Es claro que una anamnesis exhaustiva y un buen examen físico son suficientes para establecer el diagnóstico de ICC, aunque pueden realizarse exploraciones complementarias que permitan establecer un diagnóstico mucho más exacto.

Exploraciones complementarias

Rayos X

Si se sospecha ICC, se recomienda tomar placas de tórax en posición ventrodorsal y lateral. El grado de cardiomegalia está directamente relacionado con la gravedad de la ICC. El primer dato es aumento de tamaño de la aurícula izquierda, cuando el problema se inició en la válvula mitral. Si el defecto inicial fue tricuspídeo, el agrandamiento se restringe principalmente al hemicardio derecho, con pocos cambios. Si se detecta una silueta redonda, se puede sospechar rotura de la aurícula izquierda, complicación común a la valvulopatía mitral crónica que provoca hemopericardio. Se distingue de un agrandamiento ventricular porque en este último sólo se presenta redondo en una de las proyecciones de los rayos X.

Electrocardiografía

Aunque no existe una alteración del ECG que refleje directamente una lesión valvular, este recurso aporta

datos sobre la dilatación de las cámaras cardiacas y los cambios hemodinámicos en el corazón. Algunos cambios notables y más constantes son los aumentos en la duración, el voltaje o ambos de la onda P y el complejo QRS. Las arritmias son muy comunes, sobre todo contracciones ventriculares prematuras, taquicardias ventriculares paroxísticas y fibrilaciones de la aurícula, en particular en razas grandes. En algunos casos en que hay isquemia del miocardio se detectan fácilmente depresiones del segmento ST y grandes ondas T de más de 1/3 del tamaño de la onda R. Se sabe que un aumento del tamaño de la aurícula derecha producirá ondas P acuminadas, y en el caso de la izquierda, la conocida onda P mitral. No se presentan modificaciones del complejo QRS.

Ecocardiografía

Mediante esta técnica se pueden establecer las dimensiones de las cavidades y el grosor de las paredes, así como su contractilidad y movimiento. Los signos más característicos de la ICC, desde el punto de vista ecocardiográfico, son dilatación de cámaras, disminución de la movilidad de las paredes en sístole, indicios de engrosamiento de paredes y tabiques, volumen sistólico disminuido y datos de insuficiencia valvular.

Pruebas de laboratorio

Las pruebas de laboratorio son de gran apoyo diagnóstico. En sangre, puede detectarse policitemia que compensa el estado de hipoxia. Sin embargo, al cabo de cierto tiempo se establece una anemia normocítica o normocrómica debida al agotamiento medular, a las alteraciones metabólicas y al aumento de la función esplénica. La bilirrubina y las transaminasas están aumentadas. También aumentan la urea y la creatinina por disminución del filtrado glomerular. Suele ser constante la hipoproteinemia por hipoalbuminemia, hipercaliemia y descenso del pH sanguíneo. En la orina se detecta proteinuria, aumento de la densidad y cilindruria.

La ICC es una patología que se caracteriza por disfunción cardiaca, donde el ventrículo izquierdo no funciona adecuadamente y la perfusión de los diferentes tejidos resulta deficiente, por lo que al tratarla, se busca maximizar el gasto cardiaco y favorecer el llenado ventricular.

Se pretende disminuir los signos clínicos sin eliminar la causa, excepto en casos de permanencia del conducto arterioso, estenosis pulmonar, cardiomiopatía hipertrófica y deficiencia de taurina en el gato. Al igual que en seres humanos, este trastorno es progresivo y requiere de un tratamiento médico cuidadoso y continuo para mejorar la calidad de vida del paciente, pero no hay una cura absoluta. Los fármacos que se usan son diuréticos, inotrópicos positivos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y vasodilatadores. Se debe prevenir una sobrecarga del volumen, para lo cual hay que restringir la sal en la dieta.

Diuréticos

La primera elección para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca congestiva es el uso de diuréticos. (En el capítulo 51 se hace una descripción detallada de estos agentes.) Su efecto inmediato es aliviar el edema pulmonar cardiógeno, pero al disminuir la volemia y con ello la resistencia periférica, mejoran el gasto y la precarga.

Toxicidad de los diuréticos

Los efectos adversos más habituales de los diuréticos son desequilibrios electrolíticos, deshidratación, uremia y acidosis o alcalosis metabólicas. En algunos perros y sobre todo en gatos, se presenta con frecuencia intolerancia gastrointestinal a los diuréticos. Se ha encontrado que los pacientes que son sensibles a las sulfonamidas presentan con más frecuencia efectos secundarios de los diuréticos. Se puede inducir contracción del volumen sanguíneo, lo que ocasiona descenso del gasto cardiaco y de la perfusión, con el resultado de hiperazoemia prerrenal. Se recomienda administrar vitaminas del complejo B en pacientes que reciben terapia continua con diuréticos.

Furosemida

Los detalles farmacológicos de la furosemida se presentan en el capítulo sobre diuréticos. No obstante, vale la pena puntualizar que a pesar de ser el diurético más utilizado para el tratamiento de la ICC en pequeñas especies, su efecto es violento y de corta duración, y a menudo genera hipocaliemia, aun cuando se suplemente K^+. No existen preparados de furosemida de acción prolongada o liberación sostenida, pero seguramente un fármaco de estas características sería más útil para el tratamiento de la ICC en perros y gatos.

Indicaciones y dosis. **Perros:** edema cardiógeno o pulmonar: 2-4 mg/kg/VO. En casos agudos: 5-10 mg/kg/6-8 h por vía intravenosa.

Hipoventilación: 4.4 mg/kg/6-8 h/VO, IM o IV. Ya resuelta la fase aguda de disnea, se da K^+ por vía oral.

Promotor de diuresis en estados de hipercaliemia: 2 mg/kg por vía intravenosa.

Como antihipertensivo: 1-2 mg/kg por vía intravenosa.

Gatos: edema cardiógeno o pulmonar: 0.5-1 mg/kg/48 h por vía IV, IM o subcutánea.

Hipoventilación: 1-2.2 mg/kg/48 h por vía IV, IM o subcutánea.

Efectos adversos. La furosemida, si bien es relativamente atóxica, puede inducir deshidratación e imbalan-

ces electrolíticos como hipocaliemia (por anorexia, que a su vez puede ser inducida por intoxicación con digoxina u otro digitálico), de ahí la necesidad de suplementar K^+; hay hiponatremia como complicación en ICC crónica (por dilución excesiva), y en estos casos se restringe el consumo de agua. La furosemida puede ser un factor que contribuya a la intoxicación con digoxina.

Hidroclorotiazida

En casos menos graves, o que han sido ya estabilizados con furosemida, se recomiendan diuréticos por VO menos agresivos que la furosemida o combinaciones que ahorren potasio, como hidroclorotiazida con amilorida o triamtereno. Sin embargo, sólo algunos pacientes reaccionan *ad integrum* a la administración de diuréticos, y a menudo se requiere de vasodilatadores y estimulantes cardiacos.

Indicaciones y dosis. **Perros:** en casos de hipertensión sistémica y en general como diurético, la dosis es de 2-4 mg/kg/12-24 h por VO junto con una dieta restringida en sal. Si se administra amilorida o triamtereno, no se requiere la suplementación de potasio.

Efectos adversos. En el caso de los diuréticos del grupo de las tiazidas, los efectos adversos incluyen hipocaliemia y alcalosis, la cual induce hiperazoemia prerenal, alcalosis metabólica, alteraciones electrolíticas, particularmente hipocaliemia, que predispone a arritmias cardiacas y aumenta la susceptibilidad del paciente a la intoxicación por digitálicos.

Agentes inotrópicos positivos

Son estimulantes de la fuerza de contracción. Destacan los llamados glucósidos cardiacos y más recientemente algunos derivados de la biperidina e inhibidores de la fosfodiesterasa, como amrinona y milrinona. A veces se manejan indistintamente los términos glucósido cardiaco y glucósido digitálico, pero este último término se refiere exclusivamente a los productos obtenidos de la planta *Digitalis sp.* y no incluyen amrinona ni forscolina.

Digitálicos

Hay muchos extractos vegetales que contienen glucósidos digitálicos. Sus efectos fueron conocidos por las poblaciones nativas de todo el mundo y de estas experiencias derivó su aislamiento. La planta de donde se aisló el principio activo era conocida desde 1250 por los médicos galeses y fue descrita en 1550 por Fuchius, quien la llamó *Digitalis purpurea*, por la apariencia de dedo que tiene la flor. En 1785, William Withering publicó su libro *"Descripción de la planta digital y algunos de sus usos en medicina, con observaciones sobre hidropesía y otras enfermedades"*, iniciando así el estudio de este tipo de sustancias. Más tarde, Mackenzie, Lewis y Cushny comenzaron el desarrollo de la farmacología descriptiva de la digital; a la fecha se ha establecido que la indicación primaria para su uso es la insuficiencia cardiaca congestiva (ICC), en virtud del inotropismo positivo que induce.

El término "digitálico" incluye gran número de glucósidos de esteroides y productos derivados que se encuentran en la naturaleza, todos los cuales tienen los mismos efectos benéficos y tóxicos sobre el corazón, que se resumen en aumento de la fuerza de la actividad cardiaca, con incremento mínimo o nulo del gasto de energía y nulo de la frecuencia cardiaca.

Los digitálicos provienen de plantas como *Digitalis purpurea, D. lanata, Strophantus gratus, S. kombe, Urginea maritima* o *U. indica* y de las secreciones glandulares de la piel de algunas especies de sapos, cuya función en estos animales es la protección contra depredadores, al actuar como venenos. Cada digitálico contiene un núcleo esteroide que aumenta su solubilidad. En el C_{17} hay un anillo lactona que es esencial para la cardioactividad; si se satura la actividad disminuye 10 veces, y si se abre el anillo se elimina por completo la actividad.

En el C_3 se agrega una secuencia de azúcares, que influyen en las propiedades físicas del compuesto, como son hidrosolubilidad y liposolubilidad, potencia, unión a proteínas plasmáticas, tasa de eliminación y duración del efecto.

Farmacodinámica. Aunque no se sabe la manera exacta en que los digitálicos causan sus efectos en el corazón, en seguida se enumeran los principales aspectos del mecanismo de acción de estos fármacos.

1. Los digitálicos no requieren de un metabolismo aumentado del corazón. El consumo de O_2 no varía, o varía muy poco en el corazón con insuficiencia, excepto por lo que demanda el nuevo inotropismo en un corazón sano. En el corazón en insuficiencia aumenta el inotropismo, pero se reduce la longitud de la fibra y por tanto no se consume más oxígeno.
2. No afecta las proteínas contráctiles de la miofibrilla, ni en número ni en función (actomiosina, troponina-tropomiosina).
3. Aumenta el Ca^{2+} intracelular, fomentando su entrada de manera electroneutra.

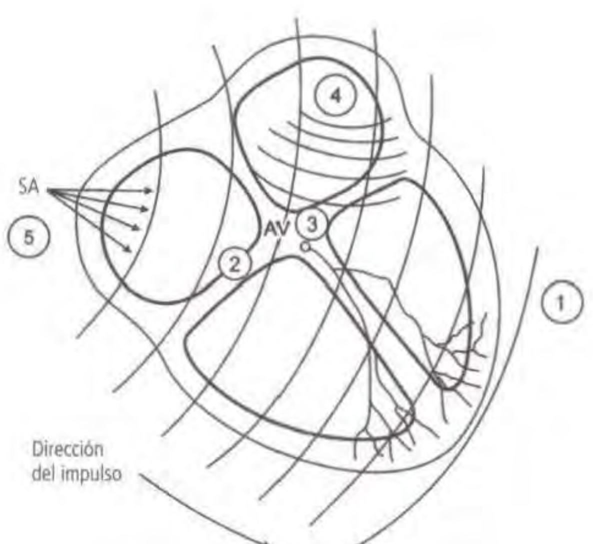
Los digitálicos tienen como receptor la ATPasa, responsable del transporte activo de Na^+ (hacia el espacio extracelular) y del K^+ (hacia el espacio intracelular). Disminuyen la eficacia transportadora de la ATPasa y provocan un potencial de reposo menor (más fácilmente excitable) o nulo (toxicosis digitálica). Se cree que la acumulación del Na^+ intracelular acarrea al Ca^{2+} al interior del sarcolema y evita que salga con la eficacia usual. Estas acciones se traducen en una menor conducción de

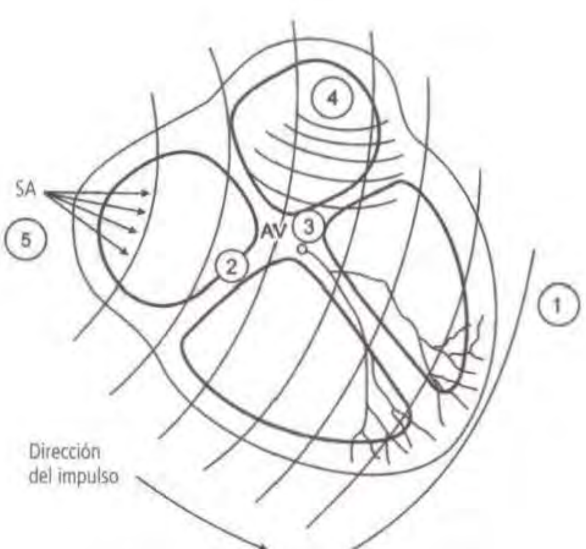
los nodos sinoauricular y auriculoventricular por estimulación vagal.

Efectos. Los principales efectos de los digitálicos son:

1. Incrementan la fuerza y la eficacia de la contracción cardiaca (inotropismo positivo).
2. Retardan la conducción auriculoventricular (AV) que se lleva a cabo a través del tejido especializado que conecta las aurículas y el tabique interventricular (nodo AV y haz de His). En el electrocardiograma, esto se manifiesta como una prolongación del segmento PQ, con el aspecto de un bloqueo de primer grado.
3. Prolongan el periodo refractario del nodo auriculoventricular. En los casos en que la frecuencia auricular es rápida, por ejemplo en taquicardia auricular, aleteo o fibrilación, la prolongación del periodo refractario reducirá el número de impulsos auriculares que activen el nodo auriculoventricular y disminuirán las ondas despolarizantes que llegan a los ventrículos, regularizando así una taquicardia con bajo gasto (fig. 55-5).
4. En dosis elevadas incrementan la formación de impulsos ectópicos, fomentando el automatismo de todas las áreas del corazón, excepto el nodo sinoauricular.
5. Disminuyen la frecuencia del nodo sinoauricular. La frecuencia cardiaca disminuye con bajas dosis; esto se debe sobre todo a estimulación vagal, que se puede bloquear con atropina. Con dosis mayores, el efecto de retardar al nodo sinoauricular es directo y no es bloqueado por la atropina.
6. Como efecto indirecto, al mejorar el gasto y la perfusión renal se logra diuresis y además hay movilización del edema periférico.
7. Este efecto reduce la presión venosa, de manera proporcional a la reducción del líquido extracelular.
8. Disminuyen la taquicardia.
9. Reducen el tamaño del corazón.
10. Se ha sugerido que hay un aumento del flujo coronario por dilatación (aún no confirmado).
11. Inducen vasoconstricción periférica, pero sólo en individuos sanos.

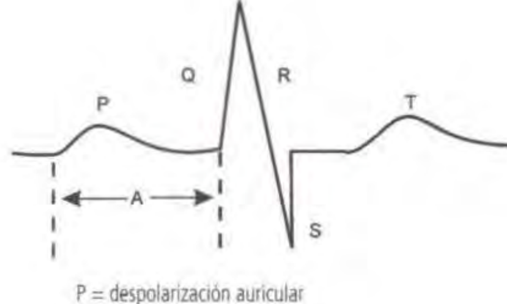
Los efectos de los digitálicos se muestran en la figura 55-6, y su secuencia se esquematiza en la figura 55-7.





1. Incremento de la fuerza y de la eficiencia de la contracción. Restablecimiento de la capacidad para elevar el gasto cardiaco en respuesta al requerimiento del organismo y del corazón. El vaciado sistólico es más completo y el tamaño diastólico disminuye.
2. Retardo de la conducción AV.
3. Prolongación del periodo refractario del nodo AV.
4. Incremento de la formación de impulsos ectópicos por dosis tóxicas.
5. Disminución de la frecuencia del nodo SA.

Fig. 55-5. Transmisión del impulso cardiaco a través del corazón. SA = nodo sinoauricular o de Keith y Flag. AV= nodo auriculoventricular o de Ashob-Tawara.



P = despolarización auricular
RS = despolarización ventricular
T = repolarización ventricular

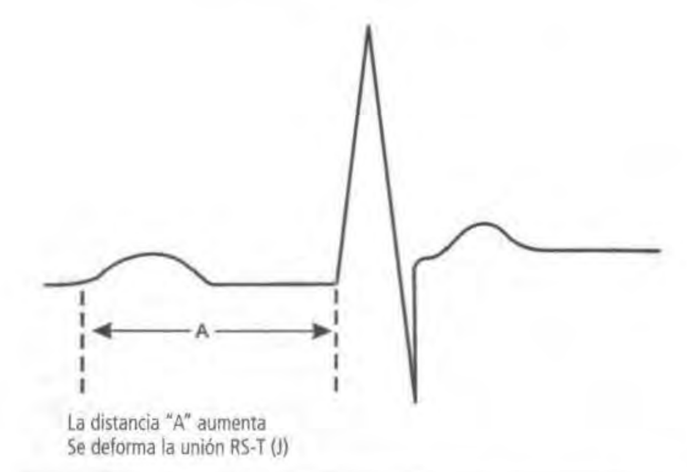


Fig. 55-6. Esquematizaciones del efecto de los digitálicos en el electrocardiograma.



Na Na Na
Ca
PTM* = (–) 90 mV
KK
Actina
Miosina
1

+ 20
0
(mV)
- 90
200-350 mseg

Na Na K
Na Na K
Ca
PTM = + 10 mV
2

Na K
Na K
Na Ca
PTM = (–) 40 mV
3

Na K
Na
Ca
PTM = (–) 50 mV
4

Na K Ca
Na K
PTM = (–) 60 mV
5

- - - = con digitálico
—— = sin digitálico

1. Estado de reposo. El Na^{+} se encuentra en mayor concentración extracelularmente, el K^{+} intracelularmente, y el Ca^{++} en la región del sarcolema.
2. En la despolarización, el sodio entra rápidamente en las células. El calcio se encuentra dentro de las células y se fija a la troponina y elimina la inhibición de la concentración.
3. La entrada de sodio se hace lenta y se retarda la salida de potasio.
4. Se presenta la salida de potasio, el calcio se transporta activamente al retículo sarcoplásmico y permite que ocurra la relajación.
5. La bomba de sodio-potasio devuelve Na al exterior y K al interior de las células. El calcio se difunde al espacio extracelular. La digital parece bloquear la ATP asa de la bomba Na-K y causa incremento en el acceso del Ca en el paso 2 y disminución de la salida del Ca^{++} en los pasos 3 y 4.

Fig. 55-7. Esquematización de la secuencia de fenómenos por la digitalización a nivel celular.

Farmacocinética. Si se administran con el alimento, las concentraciones séricas de estos fármacos disminuyen hasta en 50%, razón por la cual se recomienda administrarlos entre comidas. La ICC puede influir en la rapidez con que se alcanza la distribución inicial y en la unión a proteínas plasmáticas. Los digitálicos llegan a casi todos los tejidos del organismo; se concentran en el tejido cardiaco 15-30 veces menos que en el plasma. El tiempo requerido para que los glucósidos digitálicos alcancen la $Cp_{máx}$ es por lo general de 1 h, menor que el tiempo necesario para el efecto máximo, que tarda más de 1 h, a menudo 2 h. La vida media varía de 18 h en el paciente con función renal íntegra, hasta 96 h en perros con hiperazoemia. La mayoría de los digitálicos se

elimina por riñón. No existe un glucósido más o menos tóxico, siempre y cuando se mantengan las concentraciones adecuadas, y éste es precisamente el problema, mantener concentraciones terapéuticas. Las características farmacocinéticas no sólo varían con cada individuo, sino que además la mejoría en la función cardiaca aumenta la perfusión renal y por tanto favorece la eliminación del glucósido, el cual es filtrado y luego, en parte, reabsorbido a nivel tubular. De tal suerte, el veterinario debe estar alerta para ajustar la dosis, haciendo un seguimiento clínico y electrocardiográfico del paciente.

Indicaciones y dosis. Los glucósidos digitálicos son los fármacos más utilizados en el tratamiento de la ICC. Tal padecimiento puede deberse a un requerimiento aumentado del flujo cardiaco y es común en las anemias, en la sobrecarga crónica relativa o absoluta, en enfermedades coronarias, en ateroesclerosis, en dirofilariasis y en lesiones valvulares. Los otros usos para los digitálicos son:

- *Fibrilación auricular:* se busca que baje la frecuencia ventricular y se restablezca el gasto cardiaco.
- *Aleteo auricular con conducción excesiva del nodo auriculoventricular:* en este caso, se busca evitar incrementos súbitos de la frecuencia ventricular producidos por el trastorno auricular.
- *Taquicardia auricular paroxística.*
- *Infarto,* aunque el empleo inmediato de digitálicos tiene poco beneficio; son más útiles después del accidente durante la fase de cicatrización.
- *Enfermedades cardiacas reversibles* que conllevan insuficiencia cardiaca: la corrección de la enfermedad es tan importante como la administración de digitálicos para resolver los signos.
- *Profilaxis* en pacientes con insuficiencias cardiacas que deben ser anestesiados o que serán operados a tórax abierto: cuando se sospecha el inicio de un choque hemorrágico, pero no cuando se está ya en el curso de un choque circulatorio, pues puede aumentar la hipoxia, sobre todo en páncreas, y fomenta la liberación de los factores inhibidores del miocardio.

CABALLOS: digital en polvo: 33-66 mg/kg por vía oral.
Digital en tintura: 0.33-0.66 mg/kg por vía oral.
Ouabaína: 0.0132-0.022 mg/kg por vía parenteral.

VACAS: ouabaína: 0.0132-0.022 mg/kg por vía intravenosa.

PERROS: digital: 30-250 mg por vía oral.
Digitalina: 1-10 mg.
Ouabaína: 10 µg/kg, se repite en 1 h, hasta lograr el efecto deseado.

Es importante recalcar que la dosis se debe calcular por kilogramo de peso magro, ya que existe poca acumulación de digitálicos en tejido graso.

No se recomienda la vía IM o SC, debido a que la absorción es irregular y hay dolor en el sitio de administración. La vía IV sólo se justifica cuando se requiere una digitalización rápida, pero aún así debe realizarse en forma de infusión lenta y con seguimiento electrocardiográfico.

En casos de sobredosis, puede haber bloqueo grave del nodo auriculoventricular y disociación de la conducción entre aurículas y ventrículos. Lo que resulta en casos extremos es la fibrilación ventricular, que se inicia clínicamente con extrasístoles ventriculares.

Los digitálicos suelen usarse administrando primero una dosis de ataque o de saturación o llenado, que después se reduce para lograr un mantenimiento durante el tiempo necesario. La fase de llenado se cubre con dosis pequeñas cada 6-9 h/24-48 h, y tanto esta fase como la de mantenimiento deben realizarse a dosis-efecto, pues es muy difícil establecer dosis exactas. Se aconseja que se tomen electrocardiogramas repetidos para evaluar el progreso de la terapéutica. Debido a que los digitálicos se utilizan para suprimir básicamente un problema de insuficiencia cardiaca congestiva, es común que se les combine con otros fármacos y prácticas.

Se recomienda la administración de O_2 por máscara en pacientes con edema pulmonar o neumonía, incluso aplicando presión positiva si los exudados son excesivos. Se debe impedir el ejercicio físico para reducir las demandas de oxígeno.

Efectos adversos. En seres humanos, ~20% de los pacientes que ingresan a un hospital y son tratados con digitálicos muestran alguna forma de toxicosis. La mortalidad por toxicosis digitálica es elevada, aún considerando que en seres humanos los digitálicos son relativamente bien tolerados. En el caso de los perros y en opinión de los autores, esta proporción es mucho mayor, aunque aún no se ha cuantificado. A concentraciones mayores a los 2 ng/ml ya hay signos de intoxicación. A niveles de 6 ng/ml se presentan manifestaciones clínicas como depresión, anorexia, vómito, borborigmos, diarrea y arritmias (bradicardias sinusales con diferentes grados de bloqueos AV y fibrilación auricular). Sin embargo, se deben considerar signos de sobredosis las despolarizaciones ventriculares prematuras y la hiporexia o anorexia. Es importante acotar que si el paciente se encuentra deprimido, se le debe considerar intoxicado.

La medicación con digitálicos es difícil, pues el margen terapéutico es muy estrecho y la absorción es variable, entre 40 y 80% de la dosis. La vida media también varía de 18 h en el paciente con función renal íntegra hasta 96 h en perros con hiperazoemia. En este sentido, vale la pena recordar que como regla general se puede reducir un 50% de la dosis de digoxina por cada 1 mg que suba la creatinina. Esto sólo es una guía, pues cabe mencionar que el valor de creatinina no es directamente proporcional a la capacidad de eliminación de digitáli-

cos. El número de casos de toxicosis se puede reducir si en lugar de digoxina se utiliza digitoxina, ya que ésta se absorbe 100% en el intestino y se elimina por hígado, de modo que es independiente de la función renal. Otras ventajas de la digitoxina es que la dosis se debe calcular en función del peso corporal, mientras que con la digoxina se debe calcular en función de la masa corporal magra. Aun en casos de lesión hepática, la digitoxina se elimina de manera eficaz. Más aún, la digitoxina tiene vida media de 8 h en el perro, mientras que en el caso de la digoxina es de 24 h (en seres humanos es al revés: la digoxina tiene vida media de un día y la digitoxina de cuatro días). Se debe tener presente que la concentración de digoxina aumenta en presencia de otros fármacos como verapamilo, cimetidina, quinidina, captopril, amiodarona, propranolol, fenobarbital, ácido acetilsalicílico (se debe reducir en 50% la dosis de digoxina, pero no la de digitoxina), furosemida, etc., fármacos usados a menudo conjuntamente con digitálicos.

Los digitálicos no deben usarse en caso de:

1. Choque circulatorio
2. Insuficiencia renal o hepática (excepto digitoxina en perros)
3. Extrasístoles o taquicardias ventriculares
4. Tirotoxicosis
5. Bloqueos cardiacos

En seguida se enumeran los principales efectos tóxicos de los digitálicos por sitio de acción.

Corazón:

- Arritmias por bloqueo auriculoventricular parcial, automatismo ventricular con extrasístoles, taquicardia, fibrilación ventricular y paro sistólico.
- Taquicardia al inicio del periodo tóxico; arritmias cardiacas por un alto automatismo que puede ser más pronunciado en estados de hipocaliemia por la administración conjunta de diuréticos en presencia de reserpina y guanetidina, y de Ca por vía intravenosa.
- Bradicardia sinusal; puede haber bloqueo auriculoventricular con extrasístoles ventriculares.
- Fibrilación ventricular; estos efectos se deben básicamente a la disponibilidad alterada de potasio.
- Acidosis, hipoxia, hipomagnesemia, malnutrición y tirotoxicosis facilitan la toxicosis por digitálicos.

Sistema nervioso central:

- Vómito por estimulación de los quimiorreceptores en el nódulo vagal dorsolateral a nivel del área postrema del bulbo raquídeo.
- Trastornos visuales, confusión, dolor de cabeza, espasmos, alucinaciones o coma.

Metabolismo mineral:

- Hay trastornos del metabolismo iónico de riñones, células sanguíneas, músculo esquelético y efecto natriurético.
- Aumento del nitrógeno ureico sanguíneo.

Mucosas:

- Estimulación de la mucosa de las vías GI, sobre todo cuando se aplica por vía oral.
- Dolor abdominal, vómito, náuseas, anorexia y diarrea.

Efectos neurológicos:

- Cefalea, fatiga, malestar, somnolencia y neuralgia.

Tratamiento de la intoxicación. En la intoxicación digitálica, se requiere la suspensión completa del fármaco. Se recomienda incrementar el K^+ disponible con KCl y controlar las arritmias con procainamida (0.1-2 mg/kg) o propranolol (0.01-0.1 mg/kg).

Los bloqueos auriculoventriculares de primer y segundo grados, así como la taquicardia sinusal, no requieren de tratamiento; al retirar el fármaco se elimina lentamente el efecto. De persistir la taquicardia, se puede utilizar diltiazem (un agente bloqueador de canales de Ca^{2+}) a razón de 1.25 mg/kilogramos.

Es frecuente que ocurran vómito y diarrea en animales intoxicados, por lo que se debe vigilar el balance de electrólitos y la hidratación, con particular énfasis en potasio y calcio.

Si se presentan arritmias se recomienda la administración de fenitoína: 15 mg/kg/6 h VO, durante el tiempo necesario para que se eliminen dos vidas medias del digitálico.

Interacciones. Algunos fármacos pueden desplazar los digitálicos de sus sitios en las proteínas plasmáticas e inducir periodos de toxicosis. A menudo se administran diuréticos, sobre todo del grupo de furosemidas y ácido etacrínico. En estos casos, se reduce más fácilmente el edema corporal, aunque es necesario asegurarse de que el paciente tenga un aporte adecuado de K^+, ya que la hipocaliemia (que es común con estos diuréticos) puede generar paro cardiaco en diástole. Además, se debe reducir la sal (NaCl) en la dieta, para evitar la persistencia del edema.

En problemas pulmonares, se emplean dosis bajas de salbutamol para suavizar la respiración, y entonces se aconseja oxigenar y digitalizar al animal. En el tratamiento del edema pulmonar de origen cardiaco se pueden administrar digitálicos conjuntamente con xantinas (teofilina o aminofilina) por sus efectos cardioestimulantes, broncodilatadores y diuréticos moderados. Se debe considerar que la farmacocinética de los digitálicos se modifica en presencia de otros fármacos, como vera-

pamilo, cimetidina, quinidina, furosemida, etc., que a menudo son usados conjuntamente con digitálicos.

Digitoxina. Es un glucósido digitálico, cuyo nombre químico es (3β,5β)-3-[(O-2,6-didesoxi-β-d-ribo-hexopiranosil-(1,4)-O-2,6-didesoxi-β-d-ribo-hexopiranosil-(1->4)-2,6-didesoxi-β-d-ribo-hexopiranosil)-oxi]-14-hidroxi-20 (22)-enolida. Tiene peso molecular de 764.9 Da y su fórmula condensada es $C_{41}H_{64}O_{13}$. Es un polvo inodoro con sabor amargo.

Farmacocinética. La absorción GI de la digitoxina en tabletas es de 90-100%, y la del elixir es de 70-80%. Se absorbe mejor cuando se prepara en forma de tintura. Algunos factores, como presencia de alimento, tránsito GI rápido y fármacos como la neomicina, alteran su absorción. Se distribuye lentamente en el organismo. La ICC retarda la distribución inicial, así como la unión a proteínas plasmáticas. En el perro se une en 70-90% a proteínas plasmáticas y algunos medicamentos pueden desplazar a los digitálicos de sus sitios en la proteína plasmática e inducir periodos de toxicosis. La digitoxina es biotransformada activamente por el sistema microsómico hepático y el proceso se acelera en presencia de fenilbutazona y fenobarbital. Existe biotransformación hepática de la digitoxina, pero sólo una fracción pequeña del fármaco no modificado se elimina por intestino. La vida media de eliminación en perros es de 8-49 h. En gatos se ha informado que llega a ser hasta de 100 horas.

Indicaciones y dosis. Está indicada para la corrección de arritmias auriculares e insuficiencia cardiaca. El número de casos de toxicosis es menor cuando se utiliza digitoxina en lugar de digoxina, ya que se absorbe 100% en el intestino y se elimina por el hígado; por tanto, es independiente de la función renal, que está alterada en la ICC. Otra ventaja de la digitoxina es que la dosis se debe calcular en función del peso corporal, mientras que la de la digoxina se calcula con base en la masa magra (sin grasa). Aun en casos de lesión hepática, la digitoxina se elimina eficazmente por el hígado.

Perros: la dosis es de 0.02-0.03 mg/kg/8 h por vía oral.

Gatos: algunos estudios mencionan que no se recomienda en esta especie y que sólo se debe usar cuando no exista otra opción; la dosis es de 0.0055 mg/kg/12 h por vía oral.

Caballos: la dosis es de 0.03-0.06 mg/kg por vía oral.

Bovinos: la dosis es de 0.031 mg/kg por vía intramuscular.

Digoxina. Es un glucósido cardiaco cuyo nombre químico es (3β,5β,12β)-3-[O-2,6-didesoxi-β-d-ribo-hexopiranosil-(1,4)-O-2,6-didesoxi-β-d-ribo-hexopiranosil-oxi]-12,14-dihidroxi-20(22)-enolida. Tiene peso molecular de 780.9 Da y su fórmula condensada es $C_{41}H_{64}O_{14}$. Es un polvo con sabor amargo insoluble en agua.

Farmacodinámica. La digoxina incrementa la disposición de Ca^{2+} en las fibras del miocardio e inhibe el Na^+,K^+-ATPasa; el resultado es incremento del Na^+ intracelular y reducción del potasio. En resumen, tiene los efectos de aumentar la fuerza de las contracciones del miocardio, aumentar la diuresis, reducir el edema secundario a la ICC y disminuir el tamaño del corazón dilatado, la frecuencia cardiaca, el volumen y la presión circulatoria.

Farmacocinética. La absorción de la digoxina por VO depende del tipo de preparado usado. En el perro se absorbe 60-70% en el intestino. Se absorbe mejor cuando se prepara en forma de tintura. Algunos factores, como la presencia de alimento o el tránsito GI rápido, alteran su absorción. Se distribuye lentamente en el organismo. La ICC retarda su distribución inicial e incrementa su unión a proteínas plasmáticas, que puede ser de 20%. Las concentraciones más altas se encuentran en riñones, intestino, estómago, hígado y músculo esquelético, y las más bajas en cerebro y plasma. En el perro, se elimina 85% por vía hepática y 15% por el riñón. Se elimina vía renal por filtración glomerular y secreción tubular, por lo que en pacientes con insuficiencia renal se necesita ajustar las dosis. La vida media de eliminación en el gato es de 33 ± 9.5 h; en perros es de 20 h; en ovinos de 7 h; en caballos de 16-23 h y en bovinos de 7 horas.

Indicaciones y dosis. **Perros:** 0.01 mg/kg/12 h. Para el tratamiento de arritmias que requieran un efecto como de digitalización rápida la dosis es de 0.01-0.02 mg/kg, y se debe administrar la mitad de la dosis por vía IV, después, esperar 30 min y administrar un cuarto de la dosis; esperar otros 30-60 min y aplicar el resto.

Caballo: 0.022-0.033 mg/kg por vía intravenosa.

Efectos adversos. Los animales con hipernatremia, hipocaliemia, hipercalcemia o hipertiroidismo requieren de las dosis más bajas. La digoxina puede causar anorexia, pérdida de peso, diarrea, vómito y trastornos neurológicos.

Interacciones. La digoxina es compatible con solución salina y de Ringer con lactato. Antiácidos, cimetidina, metoclopramida y neomicina (VO) pueden disminuir su absorción GI. Diazepam, anticolinérgicos, succinilcolina, eritromicina y tetraciclinas incrementan la concentración sérica, disminuyen la tasa de eliminación y elevan sus efectos tóxicos. La digoxina libre aumenta al combinarse con quinidina, ya que se desplaza de los sitios de unión en las proteínas plasmáticas.

Inhibidores de la fosfodiesterasa. También se conocen como derivados de la bipiridina e incluyen amrinona y milrinona.

Farmacodinámica. Para todos los agentes inotrópicos positivos, el aumento en la fuerza de contracción está relacionado directamente con la disponibilidad de Ca^{2+} intracelular, que a su vez sirve de puente para la unión de la actina con la miosina. La secuencia de sucesos que siguen a la estimulación de un receptor adrenérgico β_1 se presenta en la figura 55-8, donde se observa que la fosfodiesterasa finaliza los efectos del AMPc, el cual actúa directamente sobre las cinasas de la proteína del sarcolema y permite el ingreso de Ca^{2+}; éste a su vez induce la liberación de Ca^{2+} almacenado en el retículo sarcoplásmico, permitiendo la asociación de Ca^{2+} con las proteínas contráctiles y por ende, induce un aumento en la fuerza de contracción cardiaca. Al bloquearse la fosfodiesterasa, se alarga el efecto del AMPc y entonces mejora la fuerza de la contracción.

Es importante señalar que tanto los corazones viejos como los que sufren una insuficiencia cardiaca congestiva tienen menos capacidad de respuesta a los fármacos agonistas beta, y aún no se sabe por qué los inhibidores de la fosfodiesterasa no están sujetos a esta taquifilaxia, dado que su efecto es mediado por sustancias endógenas o fármacos agonistas beta, p. ej., dobutamina, epinefrina, isoproterenol, etc. A continuación se presentan los datos disponibles sobre algunos inhibidores de la fosfodiesterasa.

Milrinona. Su nombre químico es 1,6-dihidro-2-metil-6-oxo-(3,4'-bipiridina)-5-carbonitrilo y su fórmula condensada es $C_{12}H_9N_3O$. Se ha usado en el tratamiento de la ICC en el perro y como inhibidora de la fosfodiesterasa; es lógicamente menos tóxica que los digitálicos.

Farmacocinética. Cuando se administra por VO, sus efectos se hacen evidentes a los 30 min. La vida media es de 2-3 h en el perro, aunque sus efectos cardiovasculares persisten hasta por 12 h.

Indicaciones y dosis. Tiene una capacidad vasodilatadora adicional, que sirve para disminuir la resistencia de la poscarga en la insuficiencia cardiaca congestiva.

Perros: 0.5-1.0 mg/kg/12 h por VO. Con este esquema se logra mejorar la función ventricular sistólica en tan sólo 3-5 días. Bajo vigilancia médica se obtienen

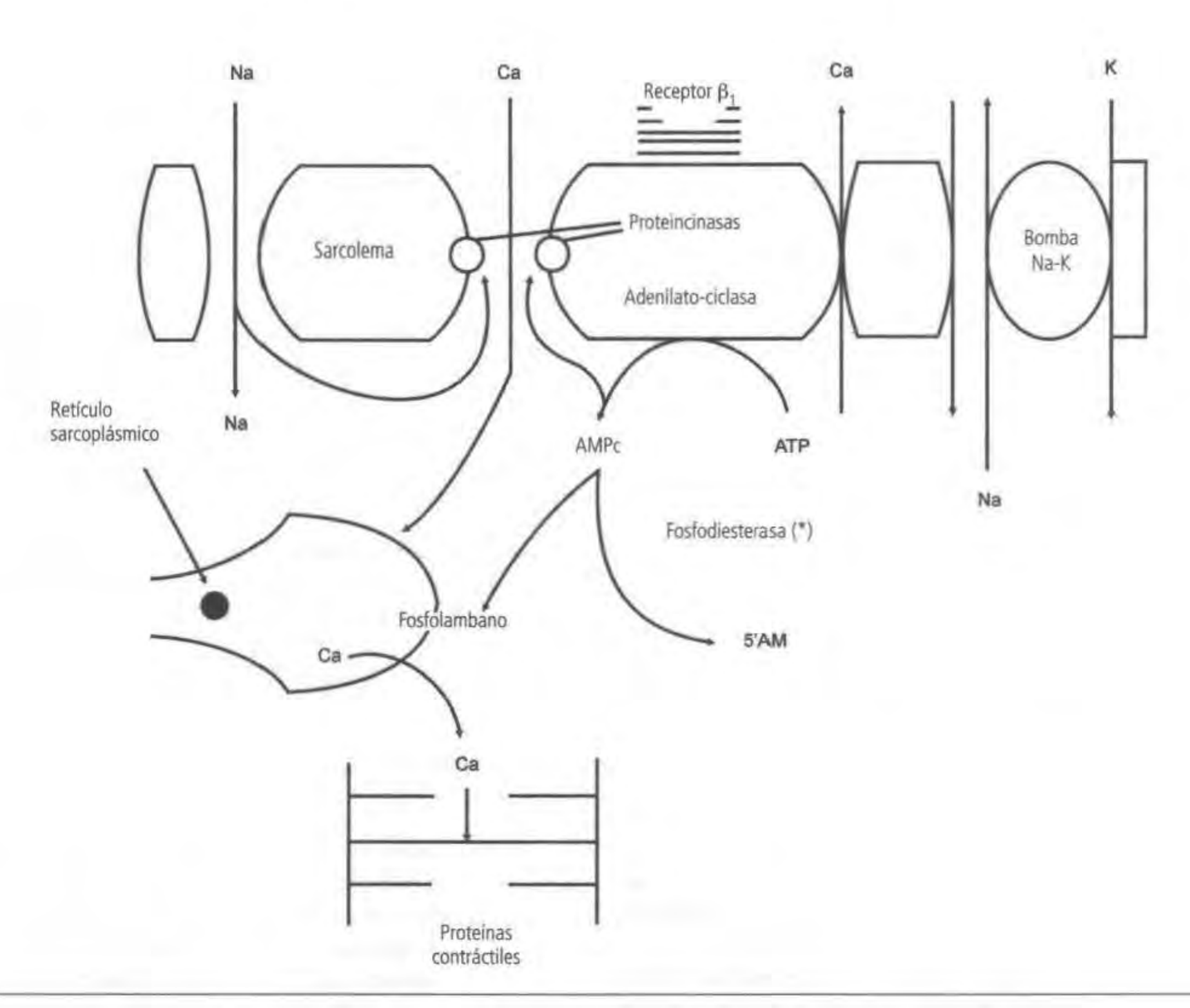


Fig. 55-8. Esquema del mecanismo de los fenómenos celulares que siguen a la estimulación de un receptor adrenérgico β_1 en una célula miocárdica. La bomba de Na-K transporta de regreso al exterior iones que entraron en las células durante la despolarización de la membrana. Los iones Ca^{2+} que se introdujeron durante la despolarización son retirados del citoplasma a través de un mecanismo de intercambio Na^+-Ca^{2+}.

resultados superiores a los obtenidos con digitálicos, aunque en ocasiones es necesario manejar algunas alteraciones del ritmo cardiaco.

Efectos adversos. Su propiedad vasodilatadora puede inducir hipotensión intensa con taquicardia refleja, de ahí que sea necesario supervisar la dosis en cada paciente.

Amrinona. También pertenece al grupo de los inhibidores de la fosfodiesterasa. Su nombre químico es 5-amino-(3,4'-piridin)-6(1H)-1-ona. La fórmula condensada es $C_{10}H_9N_3O$. Se encuentra en forma de polvo cristalino insoluble en agua y moderadamente soluble en alcohol. La presentación inyectable tiene pH de 3.2-4 y es fotosensible, pero bajo condiciones adecuadas es estable hasta por dos años.

Farmacocinética. Después de la inyección por vía IV, el efecto comienza a los 2-3 min. Sus efectos se relacionan directamente con la dosis. Tiene Vd aparente de 1.2 L/kg y se une a proteínas en un porcentaje moderado (10-49%). Principalmente se elimina por vía renal, y cerca de 10-40% de la dosis se elimina sin cambios.

Indicaciones y dosis. Sólo se aplica a nivel hospitalario en ICC que se agudiza.

Perros: en choque cardiógeno se administran lentamente 0.75 mg/kg por vía IV, seguidos de una infusión constante de 5-10 μg/kg/minuto.

Gatos: se dosifican 1-3 mg/kg por vía IV, seguidos de una infusión constante de 30-100 μg/kg/minuto.

Efectos adversos. Puede producir arritmias, vómito, diarrea, trombocitopenia (particularmente en terapias prolongadas) y hepatotoxicosis.

Interacciones. Cuando se administra conjuntamente con la digoxina tiene efectos aditivos. Junto con disopiramida puede producir hipotensión. Es incompatible con soluciones que contengan dextrosa o bicarbonato de sodio.

Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA)

Captopril, enalapril y lisinopril son fármacos que pertenecen a este grupo. Se les utiliza en perros en la terapéutica de la ICC y en algunos casos de hipertensión.

Farmacodinámica

La forma en que impiden la hipertensión se presenta en la figura 55-9. Su uso en la ICC se basa en que disminuyen el tono del lecho capilar y, por tanto, la resistencia periférica al latido cardiaco (ya en deficiencia). En otras palabras, reduce la hipertensión de la poscarga, facilitando el trabajo del ventrículo izquierdo. Además, se ha visto que también disminuyen la precarga por venodilatación y que producen un efecto diurético moderado.

Interacciones

El descenso de la hipertensión sistémica que se opone al gasto en la poscarga se acompaña en ocasiones de insuficiencia renal. Si conjuntamente se aplica furosemida se puede inducir hipotensión aguda amén de una hipoperfusión renal aguda, y aunque se busca reducir la poscarga, un cambio muy drástico puede inducir consecuencias fatales por falla renal aguda. Se ha especulado que este efecto se debe a estenosis de la arteria renal. Normalmente, el riñón depende de angiotensina II para incrementar la presión de la arteria aferente y mejorar así la filtración glomerular. Estos compuestos, al parecer, inhiben esta vasoconstricción posglomerular, que ocurre sobre todo en pacientes con insuficiencia renal previa y tras la administración de estos inhibidores por periodos prolongados.

Además de los efectos mencionados, también se presentan proteinuria y vómito. Cuando se utilizan estos agentes no se recomienda la restricción de sal en la dieta, y si se administra un diurético que actúe en el asa de Henle, evidentemente se debe suplementar potasio.

Captopril

Su nombre químico es (S)-1-(3-mercapto-2-metil-1-oxopropil)-l-prolina. Su fórmula condensada es $C_9H_{15}NO_3S$. Es un polvo cristalino, soluble en agua y alcohol.

Farmacocinética. En perros se absorbe aproximadamente 75% de la dosis. La presencia de alimento disminuye la biodisponibilidad del captopril en un 30-40%. Se distribuye a la mayoría de los tejidos y aproximadamente 40% de la dosis se une a proteínas plasmáticas. Es capaz de atravesar la placenta, y cerca de 1% de la dosis llega a la leche. En el perro tiene vida media de 28 h. Se metaboliza en el riñón y se elimina por la orina. En pacientes con insuficiencia renal puede tener vida media prolongada.

Indicaciones y dosis. El principal uso del captopril es como vasodilatador en casos de ICC y como terapia de mantenimiento en hipertensión.

Perros: la dosis es de 0.5-2 mg/kg/8-12 h por vía oral.

Gatos: se administran 3.12-6.25 mg/animal/8 h por vía oral.

Efectos adversos. La dosis se debe reducir en pacientes con insuficiencia renal. El tratamiento con captopril debe realizarse con precaución en pacientes con hiponatremia, insuficiencia coronaria o cerebrovascular, anormalidades hematológicas o enfermedades vasculares. Entre los efectos adversos más comunes en perros se encuentran hipotensión, insuficiencia renal, hipercaliemia, vómito y diarrea.

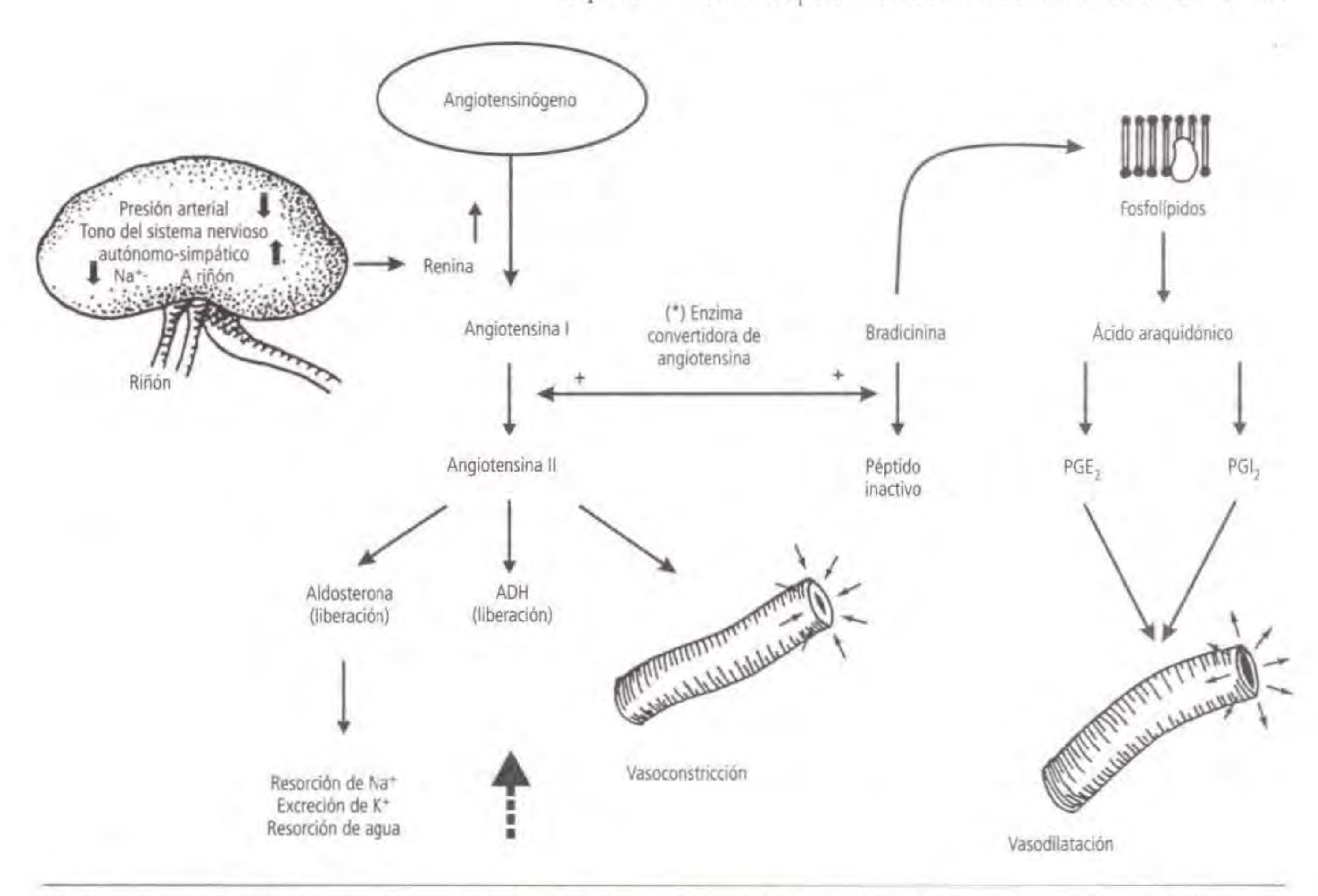


Fig. 55-9. Efectos del sistema renina-angiotensina-aldosterona y sitio de acción (*) de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

Tratamiento de los efectos adversos. Cuando ocurra sobredosificación y se presente hipotensión, se deben administrar expansores sanguíneos y solución salina.

Interacciones. El captopril no se debe administrar junto con espironolactona, ya que provoca hipocaliemia grave. Los antiinflamatorios no esteroideos reducen su eficacia clínica. Los antiácidos reducen su absorción oral, y en caso de ser necesarios se deben administrar con un intervalo mínimo de 2 h. El probenecid retarda su eliminación.

Enalapril

El enalapril es un inhibidor de la ECA derivado de dos aminoácidos, l-alanina y l-prolina, y su nombre químico es l-prolina,1-N-1-(etoxicarbonil)-3-fenilpropil+-l-alanil+,(S)-(Z)-2-butenodioato (1:1). Tiene peso molecular de 492.5 Da y la fórmula condensada del maleato de enalapril es $C_{20}H_{28}N_2O_5 \cdot C_4H_4O_4$. Es un polvo blanco y cristalino, prácticamente insoluble en solventes orgánicos no polares, moderadamente soluble en solventes orgánicos semipolares y algo soluble en agua. Es soluble en alcohol, metanol y dimetilformamida.

Farmacodinámica. El enalapril es un profármaco que sufre bioactivación hepática que lo convierte en enalaprilato, un potente inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ECA). Al bloquear esta enzima impide la conversión de angiotensina en angiotensina II (potente vasoconstrictor) e induce vasodilatación periférica. También inhibe la subsecuente síntesis y liberación de aldosterona, con lo que se lleva a cabo la excreción de Na^+ y se propicia la diuresis, de modo que se reduce el volumen sanguíneo. Hay datos que sugieren que los efectos benéficos del enalapril también incluyen la resensibilización de los adrenorreceptores miocárdicos β_1 que, como se sabe, se insensibilizan progresivamente durante la insuficiencia cardiaca congestiva.

Farmacocinética. En perros, después de administrar 1 mg/kg por VO, se absorbe rápidamente 64% de la dosis. Atraviesa pobremente la barrera hematoencefálica. Sufre hidrólisis de primer paso en el hígado para generar enalaprilato, que es un metabolito activo inhibidor de la ECA. En 2 h alcanza una concentración sérica máxima de 0.2 µg/ml; 39% se excreta con la orina y a las 72 h 40% se excreta en las heces. Después de la

administración de 1 mg/kg por vía IV, 64% de la dosis se excreta con la orina y 15% con las heces.

Indicaciones y dosis. El enalapril disminuye el avance de la ICC y mejora los signos clínicos, pero como ya se ha dicho, no revierte o resuelve las causas. En perros con ICC, la administración de enalapril reduce la insuficiencia mitral y mejora los parámetros clínicos, radiográficos, ecocardiográficos, la tolerancia al ejercicio y la esperanza de vida. En perros con enfermedad renal, disminuye la proteinuria y mantiene la función renal, porque preserva el sulfato de heparina en la pared del capilar glomerular, que es el que impide la filtración de proteínas cargadas negativamente, como la albúmina. Con ello se reduce el depósito de lípidos en el mesangio glomerular, y por lo tanto la posible glomerulosclerosis (por inhibición de la proliferación de células mesangiales). Cuando se administran inhibidores de la ECA aumentan los valores de bradicinina, lo cual tiene efectos vasopresores.

PERROS: para el tratamiento adjunto de insuficiencia cardiaca en perros se recomienda el maleato de enalapril en dosis de 0.5 mg/kg/día por VO; si no se obtiene una respuesta clínica adecuada, la dosis se puede incrementar a 0.5 mg/kg/12 h. Aunque no existen muchos datos para respaldar la seguridad y eficacia del enalapril en el tratamiento de enfermedades renales en perros, se puede usar una dosis de 0.25-0.5 mg/kg/12 h por VO. En perros con hipertensión es útil una dosis de 0.5-3 mg/kg/12-24 h por vía oral.

Los perros sanos no muestran signos de toxicosis aun cuando se administra una dosis diaria de 15 mg/kg durante un año o más. Con una dosis diaria de 30 mg/kg se hace evidente la nefrotoxicosis, y con una dosis de 90 mg/kg se provoca la muerte del paciente. En algunos animales sobredosificados se han observado degeneraciones hepatocelulares.

Efectos adversos. No causa reacciones alérgicas en animales. Los fármacos inhibidores de la ECA se deben administrar con precaución en perros con disfunción renal, ya que provocan un descenso abrupto en la tasa de filtración glomerular. La isquemia renal secundaria a la hipotensión también parece ser provocada por el efecto citotóxico directo en el riñón del enalapril antes de convertirse en su metabolito llamado enalaprilato. Con una sobredosificación se presentan convulsiones, anorexia, decaimiento, deshidratación, diarrea, emesis, rigidez muscular, temblores, pérdida de peso y muerte del animal.

Algunas veces se presentan edema (de extremidades, cara, labios, mucosas, membranas, lengua, glotis, y/o laringe), diarrea, fatiga, náuseas, neutropenia o agranulocitosis y pancreatitis. El edema que afecta lengua, glotis o laringe puede provocar obstrucción de la respiración, lo que podría ser fatal. Es evidente la nefrotoxicosis en perros a los que se administran 30 mg/kg/día, mientras que los monos y ratas no presentan daños renales con dosis similares o aun más elevadas. En la rata, el hígado hidroliza al enalapril más rápidamente que en el perro, lo que explica por qué la rata es más resistente a sus efectos nefrotóxicos, teniendo en cuenta que el enalapril es más nefrotóxico que el enalaprilato. No se recomienda la administración de enalapril a perras gestantes.

El enalapril en sobredosis también causa alteración de algunos valores de laboratorio como:

a) aumento de urea y creatinina sérica, hiperazoemia prerrenal, hipotensión y descenso de la perfusión renal. Cuando hay incremento en las concentraciones de creatinina y urea sérica, se debe realizar un seguimiento de estas variables durante dos a siete días, antes de comenzar o continuar con el tratamiento.
b) incremento en el potasio sérico por la baja en la secreción de aldosterona, con desorientación, somnolencia, incoordinación y letargo. La hiperazoemia es frecuente en perros con insuficiencia cardiaca congestiva.

Interacciones. Cuando la falla cardiaca se debe a insuficiencia mitral o contracción ventricular reducida (cardiomiopatía dilatada), se recomienda enalapril + un diurético con o sin digoxina. La administración de diuréticos en combinación con enzimas inhibidoras de la angiotensina puede provocar hipotensión, decremento de la perfusión renal e hiperazoemia.

Medicamentos en forma de sal potásica (como la penicilina G potásica), suplementos de potasio, fármacos con elevada concentración de potasio, sustitutos de sal o agentes que incrementen el potasio sérico provocan directamente una hipercaliemia que puede ser letal. Cuando se prescriba enalapril se recomiendan dietas bajas en sodio y potasio.

Se recomienda que antes de administrar enalapril a perros con ICC, se inicie cuatro días antes una terapia con digitoxina y dos días antes con furosemida, o bien una combinación de hidroclorotiazida + amilorida como diurético. Si al administrar enalapril junto con un diurético se presentan signos de toxicosis renal, entonces se disminuyen las dosis de ambos fármacos de la siguiente manera:

- Si aparecen signos de hipotensión o hiperazoemia, primero se reduce la dosis de furosemida.
- Si continúan la hiperazoemia o los signos de hipotensión, la furosemida se reduce o se suspende.
- Si no hay mejoría, la dosis de enalapril se reduce o suspende.
- Si no se resuelve la hiperazoemia al reducir o interrumpir furosemida, enalapril o ambos, se necesita un seguimiento del paciente.

Tratamiento de los efectos tóxicos. La administración por vía IV de solución salina fisiológica mejora la hiperazoemia inducida por dosis múltiples de enalapril y también previene el avance de la degeneración tubular renal. Por ejemplo, en estudios de toxicosis aguda en perros que recibieron una dosis de enalapril de 60 mg/kg/día/15 días, combinada con 25 ml/kg de solución salina fisiológica, se observaron cero muertes; en cambio, se observó 50% de mortalidad en animales que no recibieron terapia de líquidos.

Catecolaminas

Dobutamina

El clorhidrato de dobutamina es un agente inotrópico sintético relacionado estructuralmente con la dopamina. Su nombre químico es 4-[1-hidroxi-2-[[4-(4-hidroxifenil)butil]amino]etil]-1,2-bencenediol y su fórmula condensada es $C_{18}H_{23}NO_4$. Es un polvo cristalino con pKa de 9.4, soluble en agua y alcohol.

Farmacodinámica. Es una catecolamina sintética que normalmente incrementa la contractilidad cardiaca, sin aumentar la resistencia vascular o la presión arterial. Actúa sobre receptores β_1 y menos sobre los α. De hecho, tiene un ligero efecto vasodilatador que disminuye la resistencia periférica, efecto que resulta benéfico para facilitar el vaciado ventricular izquierdo (disminución de la poscarga). Al administrarse adecuadamente mediante infusión, mejora la contracción cardiaca sin aumentar la frecuencia.

Farmacocinética. La dobutamina se metaboliza rápidamente cuando se administra por VO y su biodisponibilidad es muy baja. Una de las vías metabólicas es la glucuronización; cabe recordar que los gatos son deficientes en esta vía, por lo que la vida media del fármaco puede aumentar. Además del metabolismo hepático, la glucuronización se lleva a cabo en otros tejidos. Después de administrar la dobutamina por vía IV, su efecto comienza en 2 min y su efecto máximo se presenta a los 10 min. Tiene vida media de tan sólo 2-3 min, los metabolitos no son activos y su efecto se termina en 10-12 min. Se administra en infusión porque su vida media de eliminación es muy corta.

Indicaciones y dosis. Únicamente se administra por vía IV continua en dosis de 5-15 µg/kg/min en una solución de dextrosa al 5%, a una velocidad de 5-20 ml/h, dado que a menudo el paciente no puede manejar grandes volúmenes. Suponiendo que se tengan 250 mg de dobutamina y que se añadan 500 ml de una solución de dextrosa al 5%, se tendrán 500 µg/ml. Se puede aplicar a una velocidad razonable de 10 µg/kg/min, administrando 1.2 ml/kg/h. A menudo, los pacientes requieren que la administración dure 24 h o más; en estos casos, se debe cambiar la solución a las 24 h, pues la dobutamina en solución se descompone con relativa facilidad. En algunos pacientes se presenta un fenómeno de taquifilaxia en el que se observa decremento gradual de la respuesta a las catecolaminas, tanto por reducción de la sensibilidad de los receptores, como del número de ellos que son ocupados por el fármaco. Por esto, es importante iniciar la terapéutica por VO a las 24 h con otro agente inotrópico positivo.

Perros: se administran 5-20 µg/kg/min por vía intravenosa.

Gatos: 0.5-2 µg/kg/min por vía intravenosa.

Caballos: 5-10 µg/kg/min por vía intravenosa.

Efectos adversos. Si la dosis es mayor de la necesaria puede provocar taquicardia y arritmias clínicamente peligrosas, sobre todo si éstas ya se habían presentado. Aunque el efecto colateral más importante de la dobutamina son las taquicardias ventriculares, este fenómeno es relativamente raro si se dosifica con cuidado a los pacientes. Otros efectos poco comunes son náusea, dolor de cabeza, vómito, paresia, disnea, nerviosismo y fatiga.

Interacciones. El clorhidrato de dobutamina es compatible con amiodarona, dopamina, adrenalina, hidralazina, isoproterenol, lidocaína, meperidina, procainamida, propranolol, fenilefrina y verapamilo, así como sulfatos de atropina y morfina, bitartrato de metaraminol, nitroglicerina, noradrenalina y fentolamina.

Es incompatible con aminofilina, tosilato de bretilio, bumetamida, cloruro o gluconato de Ca^{2+}, diazepam, digoxina, furosemida, heparina, sulfato de Mg^{2+}, fenitoína sódica, cloruro de K^+ (a altas concentraciones), fosfato de K y bicarbonato de sodio.

Agentes como el propranolol (bloqueadores beta) pueden antagonizar los efectos de la dobutamina.

Junto con halotano o ciclopropano aumenta la probabilidad de que se presenten arritmias ventriculares. Los requerimientos de insulina en pacientes diabéticos aumentan cuando están bajo tratamiento con dobutamina. No deben administrarse con soluciones alcalinizadoras como las de Hartmann o de Ringer con lactato.

Dopamina

Su nombre químico es 4-(2-aminoetil)-1,2-benzanodiol; 4-(2-aminoetil) pirocatecol; tiene peso molecular de 153.1 Da y su fórmula condensada es $C_8H_{11}NO_2$. La dopamina es una catecolamina endógena, la cual es un precursor intermediario de la noradrenalina; es soluble en agua y alcohol. Los cambios de coloración indican pérdida de potencia.

Farmacodinámica. Es el precursor natural de la noradrenalina, pero administrado por vía IV estimula

los receptores dopaminérgicos e induce vasodilatación renal, una característica única de este fármaco. Al administrarse por vía IV, con dosis terapéuticas se estimulan los receptores β_1 y β_2; pero con dosis altas se estimulan los receptores α_1. El primer efecto se consigue aproximadamente a velocidades de 2-5 μg/kg/min, con vasodilatación moderada y estimulación de inotropismo. A velocidades de 10 μg/kg/min o mayores, se induce vasoconstricción periférica intensa y disminuye la perfusión tisular, con consecuencias graves para la insuficiencia cardiaca existente, por aumento de la resistencia periférica.

Farmacocinética. La dopamina tiene cinética similar a la dobutamina, pero sus efectos colaterales son más comunes y por ello se aconseja utilizar una bomba de infusión continua cuando se utilice. Después de administrarla por vía IV, su efecto comienza en menos de 5 min y dura al menos 10 min después de que se terminó de administrar. Se distribuye ampliamente en el organismo, pero no atraviesa la placenta. Es metabolizada en riñón, hígado y plasma por las enzimas monoaminooxidasa (MAO) y catecol-O-metiltransferasas; además se recomienda no administrarla por VO, ya que también se metaboliza rápidamente en el tubo GI. En las terminaciones nerviosas se convierte en noradrenalina.

Indicaciones y dosis. Este agonista adrenérgico está indicado para estimular al miocardio al actuar en los receptores β_1. Tiene vida media de eliminación muy corta y la dosis se ajusta conforme se van teniendo resultados.

Como se mencionó, la cantidad administrada influye en el efecto; así:

- La dosis más baja produce vasodilatación
- Las dosis intermedias producen estimulación cardiaca (receptores β)
- Las dosis altas producen vasoconstricción (receptores α)

Perros y gatos: la dosis es de 2-10 μg/kg/min por vía IV continua.

Caballos: 1-10 μg/kg/min por vía IV continua.

Efectos adversos. La dopamina está contraindicada en pacientes con fibrilación ventricular y taquiarritmias. Se debe tener precaución cuando se administre en pacientes con insuficiencia cardiaca o enfermedades vasculares oclusivas. Los efectos adversos más comunes son náusea, vómito, taquicardia, arritmias cardiacas, disnea y dolor de cabeza. Cuando ocurre una extravasación, puede haber necrosis del tejido. En estos casos hay que infiltrar fentolamina (antagonista de receptores adrenérgicos alfa), a razón de 5-10 mg en 10-15 ml de solución salina, utilizando una jeringa de insulina.

Interacciones. La dopamina es inestable en soluciones alcalinas y es compatible con los siguientes fármacos: clorhidrato de dobutamina y de lidocaína, aminofilina, tosilato de bretilio, $CaCl_2$, carbenicilina disódica, cefalotina sódica, cloranfenicol sódico, sulfatos de gentamicina y de kanamicina, heparina sódica, succinato sódico de hidrocortisona, succinato sódico de metilprednisolona, oxacilina sódica, KCl, tetraciclinas y verapamilo.

Se informa que es incompatible con anfotericina B, ampicilina sódica, hierro, metronidazol, penicilina G potásica y $NaHCO_3$. Puede antagonizar los efectos de agentes bloqueadores adrenérgicos beta.

El uso de halotano incrementa la sensibilización del miocardio hacia las catecolaminas.

Junto con fenitoína produce hipotensión y bradicardia.

Adrenalina, noradrenalina e isoproterenol

No se recomienda el uso de adrenalina, noradrenalina o isoproterenol en ICC por sus efectos poco definidos sobre receptores β_1 cardiacos, pues su potencial de generar arritmias los hacen fármacos con un margen de seguridad muy estrecho. Aún así, se mencionan las siguientes dosis para adrenalina:

Perros: 0.1-0.3 mg/animal por vía IV en una solución 1:10 000, o 6-10 μg/kg por vía intracardiaca.

Caballos: 1-10 mg/animal por vía IV, en un volumen de 10-20 ml y aplicado lentamente.

Vasodilatadores

A pesar de que el tratamiento vasodilatador tiene un lugar importante en la terapéutica de la ICC, su efecto clínico aún no supera el de los diuréticos y agentes inotrópicos positivos. En otras palabras, se les debe usar al iniciar el tratamiento de la ICC diagnosticada, o bien como elemento adicional en una ICC establecida. Se debe seleccionar a cada paciente para determinar si se le puede aplicar un vasodilatador. Un enfermo con gasto cardiaco bajo puede presentar hipotensión grave con taquicardia refleja y arritmias. En estos casos, es mejor combinar un inotrópico positivo + vasodilatador y quizás un diurético (con o sin suplementación de K). Para este efecto pueden usarse inhibidores de la ECA o venodilatadores o dilatadores arteriales. De los primeros, se utiliza principalmente el captopril en dosis de 0.5 a 1.5 mg/kg cada 8 h por VO en perros.

Venodilatadores

Nitroglicerina. De este grupo, el fármaco más conocido es la nitroglicerina. También se le conoce como gliceriltrinitrato o nitroglicerol; su nombre químico es 1,2,3-trinitrato de propanotriol y su fórmula condensada

es $C_3H_5N_3O_9$. Se encuentra en parches, en crema o en preparados para uso por VO, y generalmente se usa la presentación destinada a medicina humana. Es explosivo, volátil, de color amarillo claro, soluble en alcohol y poco soluble en agua. Para terapias se combina con soluciones de lactosa, dextrosa, etcétera.

Farmacodinámica. Provoca relajación del músculo liso vascular, principalmente en venas, pero puede tener un efecto menor en arterias.

Farmacocinética. Se absorbe rápidamente por la piel. Su efecto dura 2-12 h. Se metaboliza en el hígado y algunos de sus metabolitos permanecen activos.

Indicaciones y dosis. Se debe manejar con guantes, pues se absorbe percutáneamente y el efecto se manifiesta después de 10-20 min de su aplicación. Se usa en días alternos, pues se desarrolla taquifilaxia. Se afeita el área donde se aplicará el parche; se utiliza 12.5-25% de la dosis inicialmente y se incrementa a efecto. Aunque su uso en la terapéutica de la ICC establecida es relativo, es útil en pacientes con edema pulmonar.

Perros: se administran por vía tópica 4-12 mg/12 horas.

Gatos: se administran por vía tópica 2-4 mg/12 horas.

Efectos adversos. Está contraindicada en pacientes con anemia grave, hemorragias cerebrales o con traumatismos. Se debe utilizar con precaución en pacientes hipotensos o con hipovolemia inducida por hemorragias. Puede producir dolor de cabeza transitorio. Los signos de toxicosis aguda incluyen náusea, vómito, dolor de cabeza, bradipnea, parálisis, convulsiones, metahemoglobinemia, cianosis, colapso circulatorio y muerte.

Interacciones. Al administrarse junto con agentes bloqueadores beta, metoprolol y fenotiazinas se potencia el efecto hipotensor.

Dilatadores arteriales

Hidralazina. El clorhidrato de hidralazina es un agente antihipertensivo y vasodilatador. Es un polvo cristalino inodoro, con pK de 7.3. Es soluble en agua. Se debe proteger de la luz. Cuando se combina con otro tipo de solución puede cambiar su color, sin que esto indique pérdida de potencia.

Farmacodinámica. Actúa directamente sobre la capa muscular de los vasos sanguíneos. Se cree que altera los canales de Ca^{2+} en la célula muscular, con lo que disminuye la contracción y produce relajación de la capa muscular de los capilares. Reduce la resistencia vascular y, como consecuencia, la presión arterial.

Farmacocinética. En el perro, se absorbe rápidamente después de administrarse por VO; comienza su efecto en 1 h y alcanza el máximo en 3-5 h. La biodisponibilidad del clorhidrato de hidralazina en tabletas aumenta cuando el animal ha comido. Se distribuye ampliamente en la mayoría de los tejidos. Atraviesa la placenta. Sufre el efecto de primer paso. Aproximadamente 15% del fármaco se elimina sin cambios en la orina.

Indicaciones y dosis. Como es un fármaco que favorece la retención de Na^+ y agua, se recomienda la administración de un diurético.

Perros: como vasodilatador arterial la dosis es de 0.5 mg/kg/12 h por VO. A veces ocurre taquifilaxia, que cesa al retirar el fármaco durante un intervalo de 3-7 días.

Gatos: como vasodilatador arterial y para el tratamiento de hipertensión sistémica se administra una dosis de 2.5 mg/animal/12-24 h por vía oral.

Efectos adversos. Se puede generar hipotensión exagerada y retención de líquidos, por lo que será necesario acompañar su administración con un esquema diurético eficaz. Se debe administrar con cautela en pacientes con insuficiencia renal. Los efectos más notorios en medicina veterinaria son hipotensión, retención de Na y agua y efectos GI (vómito y diarrea). Inicialmente los pacientes pueden estar débiles. La sobredosis se caracteriza por hipotensión, arritmias cardiacas e isquemia del miocardio.

Interacciones. La combinación de clorhidrato de hidralazina con fármacos simpaticomiméticos (fenilpropanolamina) provoca taquicardia. El clohidrato de hidralazina aumenta la absorción del propranolol y reduce los efectos de la adrenalina. Es compatible con soluciones de dextrosa y de Ringer.

Es incompatible con la solución de fructosa y con aminofilina, ampicilina sódica, clorotiazida sódica, EDTA, succinato sódico de hidrocortisona, sulfato de mefentermina, fenobarbital sódico y verapamilo.

Prazosina. El clorhidrato de prazosina es un derivado de la quinazolina y es un bloqueador adrenérgico α_1. Es un polvo blanco-amarillo claro soluble en agua y alcohol. Se le conoce también como furazosina. Su nombre químico es 1-(4-amino-6,7-dimetoxi-2-quinazolinil)-4-(2-furanilcarbonil)piperazina y la fórmula condensada del clorhidrato de prazosina es $C_{19}H_{21}N_5O_4 \cdot HCl$.

Farmacodinámica. El clorhidrato de prazosina actúa bloqueando los receptores adrenérgicos α_1 de la musculatura venosa y arteriolar. Disminuye la presión y la resistencia vascular.

Farmacocinética. Aproximadamente 97% del fármaco se une a proteínas plasmáticas. Se metaboliza en el hígado y sus metabolitos son activos. Se elimina por las heces.

Indicaciones y dosis. Se usa como dilatador arterial. Se recomienda utilizar inicialmente una dosis baja para evitar un descenso drástico de la presión arterial.

Perros y gatos: la dosis es de 1 mg/15 kg/8 h por vía oral.

Efectos adversos. Puede provocar hipotensión, vómito y diarrea.

Interacciones. Debido a que se une en gran porcentaje a proteínas plasmáticas, puede desplazar otros fármacos que tienen la misma afinidad (fenilbutazona, warfarina).

En ocasiones se requiere un efecto rápido y enérgico sobre la función cardiaca. La opción son las catecolaminas. Si el paciente tiene edema pulmonar (detectado clínicamente o por rayos X) con gasto ventricular bajo, pulso femoral débil, mucosas pálidas, síncope, debilidad, colapso, hipotermia (extremidades frías), hiperazoemia, taquicardia refleja y además se menciona que no se ha detectado micción y sonido de galope a la auscultación, puede ser necesario actuar de manera rápida y enérgica pues ese paciente seguramente está en una fase de ICC descompensada, o bien tiene insuficiencia cardiaca aguda, la cual es común después de un paro cardiorrespiratorio durante la anestesia, como resultado de sepsis, hipovolemia, anormalidades electrolíticas, alteraciones metabólicas o cardiomiopatía dilatada en insuficiencia mitral (aunque en este caso debe tenerse cuidado de no inducir un edema pulmonar cardiógeno), etcétera.

Las catecolaminas que se recomiendan son agonistas adrenérgicos β_1. Sin embargo, las catecolaminas no son 100% específicas de un receptor. Para tener una idea del efecto que tendrían éstas sobre el sistema cardiovascular, se presentan en el cuadro 55-7 los sitios en que se encuentran los receptores y su efecto, y en el cuadro 55-8 la especificidad de acción de cuatro catecolaminas.

Cuadro 55-7. Receptores cardiovasculares y su distribución

Órgano	Receptor *		
	β_1	β_2	α_1
Corazón	++ **	–	+
Vasos	–	++	++

*Hay otros tipos de receptores. La densidad de receptores varía con el lecho capilar. La estimulación de los receptores β_1 en el corazón estimula el inotropismo, la velocidad de conducción y la frecuencia. Los receptores β_2 inducen vasodilatación, y los α_1, vasoconstricción.

**(+) = concentración relativa del receptor en tejido. (–) = baja o nula concentración de ese tipo de receptor.

Tratamiento del paro cardiaco

Cloruro de calcio

En casos de urgencia y sólo durante una asístole ventricular o una disociación electromecánica se puede usar $CaCl_2$ como último recurso.

Indicaciones y dosis

Perros y gatos: 0.05-0.10 ml/kg de una solución al 10% por vía IV o intracardiaca.

Caballos: un total de 20-30 ml (200-300 mg/animal) por vía IV o intracardiaca.

Adrenalina

La adrenalina se describe en la parte VII sobre fármacos que actúan en el sistema nervioso autónomo.

Indicaciones y dosis

Sólo se recomienda en fibrilación ventricular no reactiva o paro cardiaco.

Perros: 14 μg/kg por vía IV lenta o intracardiaca.

Caballos: 10 μg/kg por vía IV lenta.

Fármacos con capacidad antiarrítmica

La despolarización del corazón es más rápida en el nodo sinusal o sinoauricular que en el auriculoventricular; la conducción por el haz de His y las fibras de Purkinje es

Cuadro 55-8. Efectos cardiacos y vasculares de cuatro catecolaminas

Fármaco	Receptor y sus efectos Inotrópico	β_1: Cronotrópico	β_2: Vasodilatación	α_1: Vasoconstricción
Isoproterenol	++++	+++	+++	0
Dobutamina	++++	+	++	+
Dopamina	+++	+	+ (en dosis baja)	+++ (en dosis baja)
Noradrenalina	+	0	0	++++

coordinada de manera tal, que permite la contracción de las dos masas ventriculares de distinta densidad (grosor) casi al mismo tiempo. Las arritmias se clasifican como sigue:

- Ventricular: si ocurre en la zona del ventrículo o en el nodo auriculoventricular
- Supraventricular: si se presenta en el nodo sinoauricular o en las aurículas

Obviamente, las arritmias ventriculares son potencialmente más peligrosas. Considerando una frecuencia basal, las arritmias se dividen en taquiarritmias y bradiarritmias, y el ciclo de repolarización de la fibra se ha dividido en 4 fases:

- las fases de repolarización 1, 2 y 3 se diferencian por el tipo de electrólito que fluye a través de la membrana
- la fase 4 es la de reposo momentáneo que se alcanza al completarse la repolarización

Durante los periodos 1, 2 y 3 la célula es refractaria a los estímulos, y en la fase 4 hay fuga de electrólitos, hasta que se dispara la despolarización de manera espontánea y autónoma, en particular en las células del nodo sinoauricular, aunque hay muchos otros focos ectópicos usualmente inactivos, pero que inician su despolarización desordenada en ciertas alteraciones, p. ej., en caso de hipocaliemia. Muchos estímulos aumentan la capacidad de las células del nodo sinoauricular de despolarizarse, pero también la de los focos ectópicos y del nodo auriculoventricular. Entre tales estímulos están isquemia, acidosis, hipocalcemia, traumatismo torácico, hipopotasemia, efecto de las catecolaminas, presencia de fármacos (p. ej., halotano), choque calórico, hipertrofia de la fibra miocárdica, como en la insuficiencia cardiaca congestiva, etcétera.

Los fármacos antiarrítmicos actúan sobre todo en la fase 4 para ajustar la despolarización de la fibra a la velocidad que haga rítmica nuevamente la contracción cardiaca. Todo antiarrítmico se debe utilizar bajo control con electrocardiografía, en especial si se aplica por vía IV. Las causas de arritmias son diversas, pero todas tienen como fundamento una anormalidad en la conducción del impulso de despolarización de las células miocárdicas. Algunas de las causas más comunes son:

- Anormalidades idiopáticas en la generación de impulsos por:
  a) Nodos extrasinoauriculares con actividad de marcapasos por rapidez en la fase 4.
  b) Células dañadas por hipoxia o hiperpotasemia, que están parcialmente despolarizadas y por tanto en el siguiente ciclo se despolarizan antes, compitiendo con las células aún no dañadas del nodo sinoauricular.
  c) Fármacos que afectan la automaticidad de las células del nodo sinoauricular al disminuir la velocidad de la fase 4, o bien que al hiperpolarizar las células del miocardio inducen retardo en la frecuencia del marcapaso sinoauricular generando arritmias.
- Anormalidades en la conducción del impulso: el impulso del marcapaso se difunde como en ramas en "Y"; si hay un retardo en la conducción de una rama (p. ej., por cicatriz en el miocardio), el impulso sólo viaja por una rama y el impulso de la otra rama regresa al origen, para volver a estimular el área (reentrada), induciendo contracciones ventriculares prematuras o arritmia constante. Ésta es la causa más común de arritmia, y se puede resolver fomentando la conducción en el sitio deficiente o disminuyendo la velocidad en la rama eficaz.

En el cuadro 55-9 se presenta la clasificación de los diversos antiarrítmicos.

Cuadro 55-9. Clasificación de los diferentes antiarrítmicos

Clase I (BDCD Na^+)*	Clase II (antagonistas adrenérgicos β)	Clase III (BDCD K^+)	Clase IV (BDCD Ca^{2+})	Otros
Quinidina	Propranolol	Bretilio	Verapamilo	Digoxina
Procainamida	Metoprolol	Amiodarona	Diltiazem	
Disopiramida	Esmolol		Nifedipina	
Lidocaína				
Mexiletina				
Tocainida				
Difenilhidantoína				
Flecainida				
Encainida				
Propafenona				

*BDCD = bloqueadores de canales de Na, K o Ca.

Cuadro 55-10. Elección de fármaco para las diferentes modalidades de arritmia en el perro

Fármaco	Bradicardia sinusal	Taquicardia auricular	Flúter auricular	Fibrilación auricular	Complejos prematuros ventriculares	Taquicardia ventricular	Fibrilación ventricular	Bloqueos auriculo-ventriculares sintomáticos de 1° y 2° grados
Atropina	1	No	No	No	No	No	No	1
Digoxina	No	1	1	1	No	No	No	No
Isoproterenol	2	No	No	No	No	No	No	2
Lidocaína	No	No	No	No	2	2	No	No
Difenilhidantoína	No	3	No	No	2	2	No	No
Procainamida	No	2	2	3	1	1	No	No
Propranolol	No	2	2	2	3	3	No	No
Quinidina	No	3	2	3	1	1	No	No

Clave: 1 = fármaco de mayor elección; 2 = segunda elección; 3 = poco eficaz, pero aún con efecto; No = contraindicado.

Indicaciones y dosis

Los fármacos antiarrítmicos se utilizan para abatir o eliminar despolarizaciones que no lleven el ritmo dictado por el nodo sinoauricular. Para aliviar las arritmias se cuenta con varios fármacos (cuadro 55-10).

Antiarrítmicos de clase I

Quinidina

Es el isómero dextrorrotatorio de la quinina y fue el primer antiarrítmico que se desarrolló. Es un alcaloide obtenido naturalmente de la cinchona. Su nombre químico es α-(6-metoxi-4-quinolil)-5-vinil-2-quinuclidinametanol; conquinina; pitayina; β-quinina. Su fórmula condensada es $C_{20}H_{24}N_2O_2$.

Farmacodinámica. Aumenta el periodo refractario, disminuye la automaticidad, desacelera la conducción de las fibras miocárdicas y disminuye la pendiente de la fase 4. Estos efectos son directos y a través de acciones anticolinérgicas.

Farmacocinética. En perros la absorción es buena y logra una $C_{máx}$ a los 60-90 min. Después de su administración por VO, la cantidad de fármaco que alcanza la circulación general es baja, debido a que sufre el efecto de primer paso. Se metaboliza principalmente por hidroxilación. Se distribuye a la mayoría de los tejidos y órganos, con excepción del cerebro. En el cuadro 55-11 se presentan algunos de sus datos farmacocinéticos.

Indicaciones y dosis. Es útil en el tratamiento de taquiarritmias supraventriculares. Se utiliza durante la fibrilación auricular; se debe evitar que se genere una contracción de tipo aleteo, que originaría una mejoría en la función del nodo auriculoventricular, que a su vez induciría fibrilación ventricular potencialmente letal. Se debe aplicar quinidina hasta obtener ritmo sinusal. Este fenómeno es más común en perros que en el caballo o la vaca.

Perros: 6-20 mg/kg/6 h por VO o intramuscular.

Caballos: 5 g/450 kg/12-14 h por vía IM o IV lenta en casos de urgencia a efecto.

La DL_{50} de la quinidina en ratas es de 30 mg/kg vía IV y de 263 mg/kg por vía oral.

Cuadro 55-11. Datos farmacocinéticos de la quinidina en varias especies

Especie	$T_{½}$	Vd (L/kg)	Unión a proteínas plasmáticas (%)
Perros	5 h 36 min	2.9	87
Gatos	1 h 54 min	2.2 l	90
Cerdos	5 h 24 min	1.3 l	98
Caballos	4 h 24 min	6.3 l	82
Bovinos	54 min	4.9 l	77

La DL_{50} del sulfato de quinidina en ratas y ratones es de 700 mg/kg VO y de 83.5 mg/kg por vía intravenosa.

La DL_{50} del gluconato de quinidina en ratas y ratones es de 3.2 ± 0.35 g/kilogramo.

Efectos adversos. La sobredosis induce vómito, diarrea, incoordinación, bloqueo auriculoventricular, paros auriculares y fibrilación ventricular. Puede inducir reacciones alérgicas y es un inhibidor del sistema microsómico, por lo que aumenta el efecto de muchos anestésicos y tranquilizantes. La quinidina está contraindicada en pacientes con bloqueo cardiaco completo, pues genera paro cardiaco y muerte. En perros puede producir anorexia, debilidad, hipotensión (en especial cuando se administra con rapidez), amplitud de los complejos QRS y QT y taquicardias. Los caballos son especialmente susceptibles a desarrollar hipotensión y taquicardia; además produce inflamación de la mucosa nasal, laminitis, problemas GI, urticaria, arritmias cardiacas y colapso circulatorio.

Interacciones. La quinidina puede acentuar los efectos anticoagulantes de la cumarina. Cuando se combina con succinilcolina, tubocurarina o atracurio incrementa el efecto de bloqueo neuromuscular.

Fármacos como fenobarbital, fenitoína o rifampicina pueden inducir activación del sistema microsómico hepático, reduciendo la vida media de la quinidina en 50 por ciento.

Fármacos como la cimetidina incrementan el tiempo de su efecto, debido a que ejerce un efecto inhibitorio en este sistema.

La quinidina antagoniza los efectos de la neostigmina y de otros fármacos anticolinesterasa.

Procainamida

Es un fármaco que se relaciona estructuralmente con la procaína. Difiere de ésta por la sustitución de un grupo éster por uno amida. Su nombre químico es 4-amino-N-[2-(dietilamino)-etil]-benzamida monoclorhidrato y su fórmula condensada es $C_{13}H_{22}ClN_3O$. Es un polvo cristalino higroscópico, sin olor y con pK de 9.23. Es muy soluble en agua y menos en alcohol. El pH del producto inyectable es de 4-6. La oxidación por exposición al aire provoca que el fármaco cambie de color; no se debe utilizar si éste se torna castaño.

Farmacodinámica. La procainamida ejerce un efecto similar al de la quinidina, pero es más segura. Prolonga el tiempo refractario en aurículas y ventrículos, y disminuye automaticidad, excitabilidad cardiaca y velocidad de conducción. Tiene propiedades anticolinérgicas. Sus efectos sobre la frecuencia cardiaca son impredecibles, o bien puede no afectarla.

Farmacocinética. Después de su administración por vía IM o IV, su efecto comienza casi de inmediato. Se informa que en perros la biodisponibilidad del fármaco es de 85% cuando se administra VO y la vida media de absorción de 30 min. Tiene Vd alto y llega a hígado, bazo, riñón, pulmón, corazón y tejido muscular. Atraviesa la placenta y llega a la leche. Sólo 15% del fármaco se une a proteínas plasmáticas. La vida media de eliminación es de 2-3 h. Se elimina en orina.

Indicaciones y dosis. Se usa principalmente en el control de la taquiarritmia ventricular. Casi siempre se aplica después de haber controlado el problema con lidocaína, o para seguimiento por vía oral.

PERROS: 10-30 mg/kg/6 h por VO (máximo 40 mg), o bien 8-20 mg/kg por vías IM e IV (la velocidad de infusión IV es de 25-50 µg/kg/min).

GATOS: 3-8 mg/kg/8 h por vía oral.

Efectos adversos. La procainamida se debe utilizar con precaución extrema en pacientes que estén recibiendo tratamiento con digitálicos, con insuficiencia renal o hepática y en ICC. Los efectos colaterales relacionados con el sistema cardiovascular incluyen debilidad, amplitud del complejo QRS y del intervalo QT, bloqueo auriculoventricular, paro cardiaco momentáneo y leucopenias. Los signos de sobredosificación incluyen hipotensión, letargo, confusión, náusea, vómito y oliguria, reacciones alérgicas y hasta lupus eritematoso sistémico.

Para contrarrestar la hipotensión se pueden administrar fármacos como fenilefrina o adrenalina junto con una solución por vía IV. Para reducir los efectos tóxicos que pudiera causar sobre el corazón, se administra una solución de lactato de Na. El acidificar la orina puede ayudar a eliminar el fármaco.

Interacciones. La solución inyectable es compatible con soluciones de cloruro de Na^+ al 0.9%, clorhidrato de dobutamina, clorhidrato de lidocaína y clorhidrato de verapamilo.

Se debe utilizar con precaución con otros antiarrítmicos, ya que se potencian los efectos tóxicos. La procainamida puede antagonizar los efectos de piridostigmina y neostigmina en pacientes con miastenia grave.

La cimetidina disminuye la cantidad de procainamida que se elimina por orina. La procainamida puede potenciar o prolongar el efecto de algunos fármacos que provocan bloqueos neuromusculares (succinilcolina, aminoglucósidos).

Lidocaína

Sus acciones difieren de las mencionadas para quinidina y procainamida, debido a que deprime la pendiente de la fase 4 de despolarización y disminuye la automaticidad

del miocardio. Su descripción completa se encuentra en el capítulo 41, sobre anestésicos de uso local.

Farmacodinámica. Es un antiarrítmico que disminuye la fase de despolarización sin afectar la conducción. Es útil en casos de arritmias ventriculares.

Farmacocinética. Dado que la vida media de la lidocaína es corta, se debe administrar por infusión continua; aun sus metabolitos (monetilglicilxilidida y glicilxilidida) tienen efectos antiarrítmicos.

Indicaciones y dosis. El nivel terapéutico es de 2-5 μg/ml (incluyendo lidocaína y metabolitos). Concentraciones mayores de 8 μg/ml son generalmente tóxicas. Es el fármaco de elección para las contracciones ventriculares prematuras y en la taquicardia ventricular. No sirve para taquiarritmias auriculares, pues su efecto sobre el tejido auricular es mínimo.

Perros: se inicia la administración de 0.2-0.4 mg/kg por vía IV lenta en un periodo no menor de 5 min y se mantiene al perro con 0.2-0.8 mg/kg/minuto.

Gatos: se comienza con 0.1-0.4 mg/kg por vía IV y posteriormente se aumenta a 0.25-0.75 mg/kilogramo.

Efectos adversos. Los signos clínicos de toxicosis por lidocaína incluyen convulsiones, ensanchamiento del complejo QRS, bloqueo cardiaco, vómito y, de manera paradójica, arritmias ventriculares. Los gatos son particularmente susceptibles y les puede provocar la muerte.

Interacciones. La lidocaína no se debe mezclar con bicarbonato de Na^+ pues se precipita. Es muy importante que se verifique que la lidocaína no contenga epinefrina. Para administrar la lidocaína se aconseja utilizar solución salina o de Ringer.

Difenilhidantoína

Su nombre químico es 5,5-difenil-2,4-imidazolidinadiona. Tiene peso molecular de 252.2 Da y su fórmula condensada es $C_{15}H_{12}N_2O_2$. Es un polvo blanco higroscópico insoluble en agua, pero soluble en propilenglicol y alcohol. El pH de la presentación inyectable puede ser hasta de 12. Los cambios en su tonalidad no indican pérdida de potencia.

Farmacodinámica. Se le considera un anticonvulsivo con efectos antiarrítmicos por acción en la fase 4 y sin efecto en la contractilidad ni en el lecho vascular. Facilita la conducción auriculoventricular e incrementa el potencial de reposo en las fibras con un potencial anormalmente bajo, con lo que disminuye la automaticidad y por ende bloquea focos ectópicos de conducción.

Farmacocinética. Después de administrar difenilhidantoína por VO en perros, su biodisponibilidad es de 40%. Se distribuye ampliamente y sólo una pequeña cantidad es capaz de atravesar la placenta y llegar a la leche. Se metaboliza en el hígado por conjugación glucurónida. Activa el sistema microsómico hepático, favoreciendo el metabolismo de otros fármacos. La vida media de eliminación varía con la especie: en perros es de 2-8 h, en caballos de 8 h y en gatos de 42-108 horas.

Indicaciones y dosis. Perros: varía de 25 a 100 mg/animal por vía IV lenta, bajo seguimiento con electrocardiografía.

Efectos adversos. La difenilhidantoína administrada por vía IV está contraindicada en pacientes con bloqueo cardiaco de segundo y tercer grados, bloqueo SA o bradicardia sinusal. Los efectos adversos en perros incluyen anorexia, vómito, ataxia, sedación, alteraciones en pruebas de funcionamiento hepático e hiperplasia gingival (en tratamientos prolongados). Los efectos sobre el tubo GI pueden reducirse si se administra con el alimento. En los gatos se observa ataxia, sedación y anorexia.

Interacciones. La difenilhidantoína es muy inestable químicamente y no se debe aplicar con otras sustancias. Es incompatible con la mayoría de las soluciones que se administran vía IV, excepto con la salina y la de Ringer con lactato. Es compatible con bicarbonato de Na y clorhidrato de verapamilo.

Fosfato de disopiramida

Su nombre químico es α-[2-[bis(1-metiletil)amino]etil]-α-fenil-2-piridina acetamida; α-[2-(diisopropilamino)etil]-α-fenil-2-piridina acetamida. Tiene peso molecular de 339.4 Da y su fórmula condensada es $C_{21}H_{29}N_3O$. Es un polvo cristalino soluble en agua y menos soluble en alcohol, con pKa de 10.4.

Farmacodinámica. Es un antiarrítmico que estabiliza las membranas y reduce la excitabilidad del miocardio y la velocidad de conducción. Además, posee propiedades anticolinérgicas. La resistencia periférica aumenta 20 por ciento.

Farmacocinética. El único dato que se tiene en animales es que su vida media es de 7 h en el perro. La mayoría de los datos farmacocinéticos corresponden a seres humanos.

Indicaciones y dosis. Perros: en casos de arritmias ventriculares se administran 11-22 mg/kg/8 h por vía oral.

Efectos adversos. Está contraindicado en pacientes con glaucoma, con bloqueos de segundo y tercer grados, con insuficiencia renal o hepática y con hipotensión. Los pacientes con fibrilación auricular deben recibir algún tipo de tratamiento previo a la administración de diso-

piramida. Produce resequedad de la boca, ojos y nariz, estreñimiento, retención urinaria, edema, hipotensión, disnea, síncope y alteraciones en la conducción auriculoventricular.

Interacciones. Cuando se combina con propranolol sus efectos son aditivos.

Clorhidrato de mexiletina

Su nombre químico es 1-2-propilamina; 1-(2',6'-dimetilfenoxi)-2-aminopropano; 1-metil-2-(2,6-xililoxi)etilamina. Su fórmula condensada es $C_{11}H_{17}NO$. Es un polvo blanco cristalino casi sin olor y soluble en agua.

Farmacodinámica. Inhibe el ingreso del sodio a la célula y reduce el potencial de acción.

Farmacocinética. Cuando se administra por VO tiene buena absorción, pero sufre el efecto de primer paso.

Indicaciones y dosis. **Perros:** para tratar arritmias ventriculares se recomienda una dosis de 5-8 mg/kg/8-12 h por vía oral.

La DL_{50} del clorhidrato de mexiletina administrada por VO en ratas, ratones y conejos es de 160-400 mg/kg y por vía IV es de 50 mg/kilogramo.

Efectos adversos. El clorhidrato de mexiletina se debe administrar con extrema precaución en pacientes con bloqueos AV de segundo y tercer grados, cuando el paciente tiene insuficiencia hepática o cardiaca, o cuando hay antecedentes de infarto. Puede provocar vómito, hipotensión y anormalidades en la conducción interventricular.

Se ha demostrado que tiene efectos teratógenos en animales de laboratorio. El tratamiento de la toxicosis incluye la administración de acidificantes de la orina para estimular la eliminación del fármaco por esta vía. La atropina puede ser útil en casos de bradicardia.

Interacciones. Los acidificantes de la orina como metionina, cloruro de amonio, fosfato de K y Na aceleran la excreción renal de la mexiletina. Los fármacos que inducen el sistema microsómico hepático, como fenobarbital, griseofulvina, primidona, rifampina y tolbutamida, aceleran el metabolismo de la mexiletina. La teofilina reduce su metabolismo, y los antiácidos y opiáceos aumentan el tiempo de absorción de la mexiletina; en cambio, la metoclopramida la acelera.

Antiarrítmicos de clase II

Propranolol

El propranolol es el fármaco típico de este grupo. Su descripción completa se encuentra en la parte VII del libro, sobre fármacos que actúan en el sistema nervioso autónomo.

Farmacodinámica. Es un bloqueador de receptores β_1.

Farmacocinética. Aunque existen fármacos con menos efectos en el lecho vascular y acción más definida sobre receptores β_1, como el atenolol, su vida media es larga (24 h en el perro en comparación con 4 h del propranolol), y de ocurrir toxicosis, su duración lo hace impráctico y peligroso.

Indicaciones y dosis. **Perros:** la dosis es de 2.5-40 mg/animal/8-12 h por VO o 0.05-0.1 mg/kg por vía IV lenta, con seguimiento de electrocardiograma y con teofilina o salbutamol disponibles, para contrarrestar un posible broncospasmo, y dobutamina o isoproterenol, para atacar un colapso cardiovascular por bloqueo β_1. Se utiliza en casos de arritmias cardiacas, como las producidas por anestésicos (p. ej., cloroformo, ciclopropano y halotano). Este efecto se logra por bloqueo de receptores β y por su acción estabilizadora de membranas (efecto similar al de la quinidina).

Para arritmias ventriculares: 0.02-0.06 mg/kg por vía IV o 0.2 mg/kg por VO; máximo 1 mg/kg/día.

Efectos adversos. No se debe emplear en pacientes con ICC, debido a que las consecuencias son evidentemente letales; puede favorecer el broncospasmo en animales predispuestos y tiene un efecto definido sobre la presión arterial y el corazón induciendo hipotensión y bradicardia. Es menor la incidencia de muerte repentina en animales que han sufrido una lesión cardiaca o un paro cardiorrespiratorio durante una cirugía. El metoprolol y el pindolol pueden ofrecer una ventaja pues parecen ser menos peligrosos por vía oral.

Antiarrítmicos de clase III

Tosilato de bretilio

Es un fármaco reservado para las arritmias refractarias a otros tratamientos, en particular para la fibrilación ventricular recurrente. Su nombre químico es 2-bromo-N-etil-N,N-dimetilbenceno sal metanoamonio con ácido 4-metilbenzano sulfónico (1:1); (*o*-bromobencil)-etil-dimetil-amonio-*p*-toluenosulfonato. Tiene peso molecular de 414.3 Da y su fórmula condensada es $C_{18}H_{24}BrNO_3S$. Es un polvo cristalino con sabor muy amargo. Es soluble en agua, metanol y etanol.

Indicaciones y dosis. Sólo se recomienda como última opción. La dosis, con base en la experiencia en seres humanos, es de 5-10 mg/kg por vía IV lenta, en un periodo no inferior a los 15 min y bajo vigilancia con electrocardiograma. Para revertir la fibrilación ven-

tricular, se han aplicado de 6-24 mg/kg por vía IV, con éxito moderado.

Efectos adversos. Disminuye el tono adrenérgico, y por ende se observa una grave hipotensión. Además, puede inducir vómito, diarrea, congestión nasal, dolor abdominal, bradicardia y eritema cutáneo.

Amiodarona

Su nombre químico es 5-amino-(3,4'-bipiridina)-6(1H)-1. Tiene peso molecular de 187.2 Da y su fórmula condensada es $C_{10}H_{0}N_{3}O$.

Farmacodinámica. Está estructuralmente relacionada con la tiroxina y tiene efectos de las 4 clases (I, II, III y IV). Su efecto dominante es prolongación del potencial de acción y del periodo refractario. Tiene efectos antiarrítmicos y antianginosos.

Indicaciones y dosis. Se le usa preferentemente en las taquiarritmias supraventriculares y ventriculares refractarias a otros tratamientos. Se administra por VO y tiene vida media de varias semanas. Los efectos antiarrítmicos máximos se obtienen a las seis semanas de tratamiento.

Efectos adversos. Genera efectos colaterales graves, incluyendo fibrosis pulmonar e intestinal e intolerancia de las vías GI, con vómito, diarrea y úlceras gástricas y duodenales, temblores, hipotiroidismo, hepatotoxicosis, fotosensibilización, neuropatías, debilidad muscular y algunas alteraciones cutáneas.

Antiarrítmicos de clase IV

Los bloqueadores de los canales de Ca^{2+} evitan el ingreso de este mineral y la corriente que esto provoca; disminuyen la velocidad de despolarización espontánea y hacen lenta la conducción en sitios que dependen de las corrientes de Ca^{2+}, como el nodo auriculoventricular. Aunque existen canales de Ca^{2+} en muchos tejidos, su efecto es más evidente en el músculo liso y en el cardiaco.

Por lo general se utilizan en la terapéutica de la taquiarritmia de reentrada. Se absorben por VO, e incluso por vía sublingual. El efecto antiarrítmico más claro lo tiene el verapamilo.

Nifedipina

Su nombre químico es 1,4-dihidro-2,6-dimetil-4-(2-nitrofenil)-3,5-piridina ácido dicarboxílico dimetiléster. Tiene peso molecular de 346.3 Da y su fórmula condensada es $C_{17}H_{18}N_{2}O_{6}$. Es muy sensible a la luz.

Farmacodinámica. Bloquea la entrada de Ca^{2+} a la célula, pero tiene mayor efecto sobre la musculatura vascular que sobre la cardiaca. Provoca relajación y vasodilatación.

Indicaciones y dosis. Está indicada en el tratamiento de la hipertensión.

Diltiazem

Su nombre químico es (2S-*cis*)-3-(acetiloxi)-5-[2-(dimetilamino)-etil]-2,3-dihidro-2-(4-metoxifenil)-1,5-benzotiazepina-4(5H)-1; (+)-*cis*-5-[2-(dimetilamino) etil]-2,3-dihidro-3-hidroxi-2-(*p*-metoxifenil)-1,5-benzotiazepina-4(5H)-1 acetato éster. Tiene peso molecular de 414.5 Da y su fórmula condensada es $C_{22}H_{26}N_{2}O_{4}S$.

Farmacodinámica. Bloquea la entrada de Ca^{2+} a la célula. Produce vasodilatación y tiene un efecto cronotrópico e inotrópico negativo.

Indicaciones y dosis. Se usa para el tratamiento de hipertensión sistémica y cardiomiopatía hipertrófica. Es de acción intermedia. Por lo general se utiliza en la terapéutica de la taquiarritmia de reentrada. No debe administrarse por vía IV rápida.

PERROS: para el tratamiento de la fibrilación auricular la dosis es de 0.5-1.5 mg/kg/8 h por vía oral.

GATOS: la dosis es de 1.75-2.5 mg/kg/8 h por vía oral.

Efectos adversos. Puede producir hipotensión, depresión del miocardio, bradicardia, bloqueo AV y anorexia, entre otros.

Interacciones. Incrementa el bloqueo cardiaco inducido por digoxina. Inhibe el sistema microsómico enzimático y disminuye el metabolismo de los fármacos que utilicen esta vía. La cimetidina incrementa la concentración sérica de diltiazem.

Verapamilo

Su nombre químico es α-[3-[[2-(3,4-dimetoxifenil)-etil]-metilamino]-propil]-3,4-dimetoxi-α-(1-metiletil)-bencenacetonitrilo; 5-[(3,4-dimetoxifenoetil)-metil-amino]-2-(3,4-dimetoxifenil)-2-isopropilvaleronitrilo. Tiene peso molecular de 454.6 Da y su fórmula condensada es $C_{27}H_{38}N_{2}O_{4}$. Es insoluble en agua y soluble en alcoholes, acetona y cloroformo.

Farmacodinámica. Bloquea la entrada de Ca^{2+} a las células. Produce vasodilatación.

Farmacocinética. Su absorción por VO es incompleta. Se biotransforma en el hígado y debe realizarse seguimiento en caso de disfunción hepática.

Indicaciones y dosis. El verapamilo tiene mayor efecto sobre el corazón. Por lo general se utiliza en la

Cuadro 55-12. Cambios electrocardiográficos y hemodinámicos de los antiarrítmicos en el perro (los cambios señalados dependen de la dosis)

Fármaco	PR	QRS	QT	Frecuencia cardiaca	Contractilidad cardiaca	Gasto cardiaco	Presión arterial	Ritmo
Quinidina	↓↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	Efectos atropínicos, supresión del marcapasos, paro sinusal, asístole, taquicardia ventricular, fibrilación ventricular, bloqueos de los tres grados
Procainamida	↓↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	
Disopiramida	↓↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	
Lidocaína	0↓	0	↓	0	0↓	0↓	0↓	Asístole, supresión del marcapasos, paro sinusal
Difenilhidantoína	0↓	0	↓	0	0↓	↓	0↓	
Propranolol	0↑	0	0	↓	↓	0↓	↓	Supresión del marcapasos, bloqueo auriculoventricular, asístole, produce o agrava la ICC
Amiodarona	↑	↑	↑	0	↓	↓	↓	
Bretilio	↑	0↑	↑	0	↑↓	↑↓	0	
Verapamilo	0	↑	↑	0↓	↓↓	↓	↓	Supresión del marcapasos, asístole. Potente efecto negativo en la contractilidad

terapéutica de la taquiarritmia de reentrada. Está indicado para el control de arritmias supraventriculares. Su uso ha disminuido debido a los efectos adversos que produce. En ocasiones se prefiere el uso de diltiazem.

Perros: la dosis es de 0.05 mg/kg/10-30 minutos.

Efectos adversos. Como estos fármacos tienen actividad inotrópica negativa, no se deben aplicar en pacientes con ICC y se debe vigilar que no ocurran descenso súbito de la presión arterial (hipotensión), depresión cardiaca y bloqueo AV. En algunos pacientes puede provocar anorexia y en otros ha causado paro cardiaco cuando se administra por vía IV. No se recomienda en gatos. No debe usarse en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva o bloqueo cardiaco avanzado.

En el cuadro 55-12 se muestran los cambios electrocardiográficos y hemodinámicos con el uso de antiarrítmicos, y en el cuadro 55-13 se presentan datos farmacocinéticos de algunos antiarrítmicos y de la digoxina en el caballo; en el cuadro 55-14 se indican las dosis de los fármacos usados para tratar problemas cardiovasculares en el caballo. En el cuadro 55-15 se resumen los efectos de algunos preanestésicos en la inducción de arritmias cardiacas. En el cuadro 55-16 se menciona la influencia de los anestésicos fijos sobre la generación de arritmias, y en el cuadro 55-17, la de algunos anestésicos inhalados.

Cuadro 55-13. Datos farmacocinéticos de antiarrítmicos en el caballo y de la digoxina por vía intravenosa

Fármaco	Dosis	Vida media (h)	Vd_{β} (L/kg)	Vd_{ss} (L/kg)	CMI (L/min/kg)
Lidocaína	2 mg/kg	3.1	1.7	8.2	64.4
Procainamida	1 mg/kg	7	2.4	2.1	3.91
Quinidina	5 mg/kg	6.7	2.9	2.8	5.49
Propranolol	1 mg/kg	1.7	–	1.4	12.1
Digoxina	4-7 µg/kg	17-23	4.3-5	4.35	2.4-3.8

Cuadro 55-14. Dosis de fármacos utilizados en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares en el caballo

Fármaco	Vía IV	Vía IM	VO
Digital	0.55-0.77 mg/100 kg (inicial) 0.22-0.44 mg/100 kg (mantenimiento)		2.2 mg/100 kg
Quinidina	44 mg/100 kg, no más de 2 g/animal		2.2 g/100 kg c 2 h, no más de 70 g
Procainamida	44 mg/100 kg, no más de 2 g	1.1 mg/100 kg	
Lidocaína	55 mg/100 kg, no más de 2 g		
Propranolol	11 a 22 mg/100 kg dos veces al día		
Furosemida	55 mg/100 kg	66 mg/100 kg	

Tratamiento de la filariasis en perros

Aunque en el capítulo 22 se mencionan las bases del tratamiento de la filariasis y su prevención, por su efecto en la función cardiovascular se hacen a continuación algunas recomendaciones.

Normalmente el diagnóstico se basa en signos clínicos, pruebas de laboratorio y de gabinete. Entre los signos destacan intolerancia al ejercicio, pérdida de peso y síncope en casos avanzados. Si se realiza un análisis, pueden encontrarse microfilarias circulantes (prueba de concentración de Knott o prueba de filtro), aunque en ocasiones su ausencia no descarta el problema. Después se puede practicar una prueba de ELISA para confirmar los casos dudosos. Las placas de tórax son quizá los elementos más reveladores de la gravedad de la infestación. Es común encontrar hipertrofia del ventrículo derecho y de las arterias pulmonares. En el electrocardiograma de casos avanzados se observan alteraciones compatibles con alargamiento del ventrículo derecho y de las

Cuadro 55-15. Efecto de algunos preanestésicos en la inducción de arritmias cardiacas

Fármaco	Efecto arritmógeno	Comentarios
Fenotiazínicos Acepromazina	Disminuye	Disminución del tono simpático Bloqueo de receptores α_1 vasculares y del miocardio
Agonistas α_2 Xilazina Detomidina Medetomidina	Aumenta a dosis altas, con dosis bajas pocos cambios o ninguno	Disminución del tono simpático Incremento del tono simpático Activación de los receptores vasculares α_2 A dosis altas: mismos efectos que la xilazina
Opioides Morfina Oximorfona Fentanilo Butorfanol	Desconocido	Disminución del tono simpático Aumento del tono parasimpático
Benzodiazepinas Diazepam Midazolam	Disminuye a altas dosis, no hay cambios a dosis bajas	Disminución del tono simpático
Anticolinérgicos Atropina Glucopirrolato	Aumenta*	Disminuye el tono parasimpático
Catecolaminas Dopamina Dobutamina	Aumenta	Activación dependiente de la dosis de receptores β_1 y α_1 del miocardio

*Disminuye la presentación de bloqueos cardiacos y se reducen las bradicardias intensas por efecto vagotónico de muchos anestésicos. Su efecto arritmógeno se presenta en taquiarritmias y a menudo es de poca importancia clínica.

Cuadro 55-16. Influencia de los anestésicos fijos sobre la generación de arritmias

Fármaco	Influencia arritmógena	Comentarios
Oxibarbitúricos		
Metohexital	Pocos cambios o ninguno	Disminución del tono simpático
Pentobarbital		
Tiobarbitúricos		
Tiamilal	Aumenta	Disminución del tono simpático
Tiopental		Retardo en la fase IV posterior a la despolarización
Alquilfenoles		
Propofol	Aumenta	Probablemente por hipotensión
Anestésicos disociativos		
Ketamina	Aumenta a dosis altas y pocos cambios a dosis bajas	Aumento del tono simpático
Tiletamina		

arterias pulmonares, y a menudo ya hay ascitis. En estas condiciones, se debe realizar una evaluación completa de las funciones hepática y renal y de la magnitud de la infestación de parásitos adultos, antes de intentar un tratamiento. Si existen valores de nitrógeno ureico en sangre mayores de 40-100 mg/dl y creatinina de más de 3 mg/dl, se recomienda estabilizar al paciente antes de intentar un tratamiento.

Infestaciones por filarias adultas

Tiacetarsamida sódica

Es un arsenical orgánico. Su nombre químico es 2,2'-[[[4-(aminocarbonil)fenil]arsinidano]-*bis*-(tio)] ácido *bis*-acético; [[(*p*-carbamoilfenil)arsileno]ditio] ácido diacético. Tiene peso molecular de 377.2 Da y su fórmula condensada es $C_{11}H_{12}AsNO_5S_2$.

Indicaciones y dosis. PERROS: es útil en el tratamiento de infecciones por filarias adultas. La dosis es de 4-6 dosis como máximo de 2.2 mg/kg/12 h por vía IV lenta, utilizando catéter. Se administra en las venas más distales al corazón y siempre haciendo punción en un sitio distinto al anterior, asegurándose al infundir solución salina que la aguja esté en posición correcta. Las filarias macho adultas con edades de dos a 24 meses son destruidas con este procedimiento, pero no así las de cuatro meses, por lo que se debe repetir la terapéutica más tarde. Sólo 35% de las hembras se destruye antes de los dos años, momento en que se tornan más sensibles.

Efectos adversos. La inyección extravascular induce una reacción intensa, de consecuencias graves. No se recomienda en gatos. El margen de seguridad de este fármaco es estrecho y por ello a menudo se induce cierto grado de toxicosis renal y hepática. En los perros se presenta toxicosis aguda con signos de letargo, vómito, anorexia, bilirrubinuria y, en casos graves, muerte. En estos animales se debe suspender la terapéutica y dar tratamiento de apoyo con líquidos y glucosa al 5%. La muerte de las filarias puede provocar tromboembolismo pulmonar.

Interacciones. La administración conjunta de corticosteroides reduce la sensibilidad de las filarias a la tiacetarsamida. Es en extremo importante que después del tratamiento se obligue al reposo absoluto a los ani-

Cuadro 55-17. Influencia de los anestésicos inhalados en la arritmogénesis

Anestésico fluorado	Influencia arritmógena	Comentarios
Alcanos		
Halotano	Aumenta	Altera la automaticidad cardiaca y la conducción. Facilita arritmias dependientes de catecolaminas*
Metil-etil éteres		
Isofluorano	Aumenta	Altera la automaticidad y conducción cardiacas. Es mucho menos arritmógeno que el halotano

*Se contraindica el uso de adrenalina con estos anestésicos.

males, para disminuir las posibilidades y la intensidad del tromboembolismo pulmonar, y debe vigilarse con electrocardiograma.

Tratamiento microfilaricida

Ivermectina

La descripción farmacológica completa de este fármaco se encuentra en el capítulo 22, Antiparasitarios.

Indicaciones y dosis. El tratamiento microfilaricida debe instituirse cada cuatro a seis semanas después de la terapéutica adulticida, y en ese caso las ivermectinas son la mejor opción.

Perros: como profiláctico: 0.006 mg/kg/1 vez al mes (6 µg/kg) por vía oral.

Para tratamiento: una sola dosis de 50-200 µg/kg (0.05-0.2 mg/kg) por VO. El fármaco se debe diluir para calcular bien la dosis, ya que viene en presentaciones para grandes especies.

Efectos adversos. Si hay muchas microfilarias circulantes, se presentan efectos colaterales después de 5-10 h y se manifiestan con malestar, decaimiento, vómito y diarrea. Se sabe que los perros Collie son los más sensibles a los efectos de las ivermectinas.

Trastornos de las arterias pulmonares por filarias

Ácido acetilsalicílico

Su descripción farmacológica completa se encuentra en el capítulo 43. Es útil para evitar tromboembolias pulmonares, que son relativamente comunes después de la desparasitación de vermes pulmonares adultos. La dosis recomendada es de 5-10 mg/kg/día, con confinamiento anterior (2-3 semanas) y durante tres a cuatro semanas después del tratamiento.

Heparina

Si se sospecha tromboembolismo por las características del electrocardiograma (onda P acuminada o desviación del eje a la derecha), así como en casos de recuento plaquetario menor de 150 000/mm^3, se aplica heparina (50-60 U/kg/8 h por vía IV).

Otros

Se ha desarrollado una técnica de remoción de las filarias adultas bajo anestesia y por vía yugular, conduciendo el catéter con punta para pinzar a través del ventrículo y de la válvula pulmonar, hasta alcanzar las filarias. Esta tecnología requiere de equipo costoso, pero es muy segura en casos de parasitosis grave o en el síndrome de la vena cava, caracterizado por filariasis en la aurícula y entrada de la cava. En estos casos, el pronóstico es reservado pero puede tratarse de la única alternativa.

Comentarios

La mejor terapéutica contra la filariasis consiste en prevenir la enfermedad con dietilcarbamacina, ivermectina o mibemicinoxima. En casos de neumonitis alérgica postratamiento, se recomienda el uso de corticosteroides. En la actualidad se realizan estudios con otro adulticida, el clorhidrato de melarsomina, que sólo mata una proporción de los adultos y permite una reducción gradual de la carga parasitaria en varios tratamientos.

Toxicología animal

56 Toxicología animal

Este capítulo comprende:

Introducción

La toxicología se puede definir como la ciencia que estudia los venenos o agentes tóxicos, incluyendo sus propiedades químicas, identificación, efectos biológicos y los posibles tratamientos de los efectos que producen. El toxicólogo veterinario requiere de entrenamiento especializado, así como de experiencia en el manejo de varias sustancias venenosas sintéticas o naturales (producidas por plantas o animales). Debe además diferenciar las enfermedades infecciosas de las condiciones metabólicas causadas por venenos. La farmacología y la toxicología comparten muchos intereses, incluyendo mecanismos de absorción y eliminación, mecanismos de acción, principios de tratamiento y relaciones dosis-respuesta. Algunos medicamentos pueden actuar como venenos en ciertas condiciones, por lo que tanto el farmacólogo como el toxicólogo comparten un interés por las reacciones adversas de los fármacos. El toxicólogo veterinario también debe conocer la gran variedad de productos químicos agrícolas, aditivos de alimentos, contaminantes ambientales, radiaciones diversas, gases venenosos, y venenos de origen vegetal y animal que puedan afectar la salud de los animales.

Conceptos

Veneno o agente tóxico: es cualquier sólido, líquido o gas que cuando es introducido o aplicado a un organismo vivo puede interferir en sus procesos vitales.

Los venenos pueden ser de origen biológico como tetrodoxina, nicotina y toxina del botulismo, o bien pueden ser el resultado de algún proceso fisicoquímico, como el monóxido de carbono que resulta de la combustión incompleta de hidrocarburos combustibles. Un agente tóxico también puede existir naturalmente, como es el caso del plomo, o ser un producto químico o medicamento elaborados por el ser humano, por ejemplo, insecticidas y aditivos para alimentos. Al describir los efectos de un veneno sobre un sistema vivo se usa el término *tóxico*. Por ejemplo, se puede describir el efecto tóxico de la warfarina en perros, donde actúa como anticoagulante.

Toxina: este término se reserva para describir venenos que resultan de procesos biológicos, y generalmente se clasifican como biotoxinas. Algunos ejemplos de biotoxinas son las zootoxinas (de origen animal); las toxinas bacterianas, que a su vez son subdivididas en endotoxinas y exotoxinas y, finalmente, las fitotoxinas (de plantas).

Toxicidad: se refiere a los efectos tóxicos que causa determinada cantidad de veneno en ciertas condiciones. En los mamíferos, la toxicidad se expresa normalmente en miligramos del agente tóxico por kilogramo de peso corporal necesarios para producir un efecto biológico dado. El término toxicidad a menudo se emplea más que el de agente tóxico. Es incorrecto hablar de la toxicidad del paratión para referirse a la presencia de un exceso de salivación. El exceso de salivación es un efecto tóxico del paratión, y el perro intoxicado con este fármaco sufre una toxicosis por paratión. Así, el término intoxicación o toxicosis se usa para describir la enfermedad que resulta de la exposición a un veneno o agente tóxico.

Por ejemplo, la cantidad de paratión que se requiere para matar 50% de un grupo de ratas (DL_{50}) es de 5 mg/kg. Sin embargo, la bibliografía, en especial la "no actual", contiene numerosos informes en que la toxicidad se expresa con base en "bovinos adultos" o "becerros jóvenes", sin hacer la referencia adecuada al peso o la edad de los animales. Tales datos tienen utilidad limitada debido a que es muy difícil aplicarlos a situaciones clínicas paralelas. Un valor común de la toxicidad de compuestos que permite la comparación con otros es la DL_{50} oral aguda en la rata de laboratorio. El valor de la dosis letal media (DL_{50}) se basa en los efectos de una exposición oral del agente tóxico en ratas observadas durante varios días.

Dosis máxima no tóxica: éste es otro término utilizado en la bibliografía para definir la toxicidad de los compuestos. Se refiere a la dosis más alta incapaz de producir alteraciones hematológicas, químicas, clínicas o patológicas. La dosis tóxica de un compuesto produce alteraciones biológicas, y al administrarla dos veces consecutivas induce la muerte. La **dosis letal** de un compuesto es la dosis más baja que causa la muerte a cualesquiera de los animales durante el periodo de observación. El valor porcentual de la dosis letal (DL) se puede representar de la siguiente manera: 1% (DL_1), 50% (DL_{50}), 100% (DL_{100}). Otros términos en ocasiones utilizados son dosis máxima tolerable y dosis mínima tóxica.

Toxicidad aguda: se refiere usualmente a los efectos de una dosis única, o bien a los de dosis múltiples durante un periodo de 24 h. Los efectos tóxicos pueden aparecer en un lapso de varios días o semanas.

Toxicidad crónica: se refiere a los efectos producidos por una exposición prolongada de tres meses o más. Es obvio que estas definiciones no toman en cuenta intervalos de uno a 90 días. Algunos tratan de subsanar esta insuficiencia utilizando el término subcrónico para definir este periodo. La duración de la exposición puede afectar marcadamente la toxicidad. La dosis letal media de una dosis única de warfarina en perros es de aproximadamente 50 mg/kg, mientras que una dosis de 5 mg/kg en exposición continua durante 5 a 15 días puede ser letal. En ratas, la DL_{50} en dosis única de warfarina es de 1.6 mg/kg, mientras que la DL_{50} a 90 días es de apenas 0.077 mg/kg. Por otra parte, los compuestos que se metabolizan con rapidez tienen una dosis letal media única casi igual a la dosis letal media a 90 días.

Por ejemplo, la DL_{50} en dosis única de la cafeína en ratas es de 192 mg/kg, y la DL_{50} a 90 días es un poco menor de 150 mg/kg. En contraste, existen animales que pueden desarrollar tolerancia a un compuesto, de manera que una exposición repetida aumenta en cantidad la dosis requerida para producir letalidad. La DL_{50} en dosis única de cianuro potásico para ratas es de 10 mg/kg, mientras que las ratas que reciben cianuro potásico durante 90 días pueden tolerar una dosis de 250 mg/kg sin letalidad. Por esto, algunos toxicólogos calculan la proporción de la DL_{50} aguda sobre la DL_{50} crónica y la llaman **factor de cronicidad**. Algunos compuestos tienden a acumularse fácilmente y por ello tienen tendencia a la cronicidad. En los ejemplos utilizados, los factores de cronicidad son: warfarina = 20 y cianuro potásico = 0.04.

Valor de no efecto: es un nivel de exposición que no es adverso a la salud desde el punto de vista de la toxicología diagnóstica y de la salud pública. Se le puede considerar el nivel máximo no tóxico (la cantidad que puede ingerirse de un compuesto sin producir la muerte, enfermedades o alteraciones fisiopatológicas) en cualesquiera de los animales que reciben el agente tóxico durante un periodo indicado. Por lo general, los valores de no efecto en animales de laboratorio están basados en exposiciones crónicas que varían entre 90 días y dos años o más, dependiendo de la especie; sin embargo, en animales domésticos de importancia económica, los pocos datos que existen sobre valores de no efecto están basados en tiempos de exposición más cortos, por ejemplo, de una a cuatro semanas.

Otro concepto usado por los toxicólogos es el que se refiere a las probabilidades de intoxicación en las condiciones de empleo, así como a las probabilidades de exposición a un tóxico determinado. Existe una distinción clara entre toxicidad y peligro. Un compuesto puede tener toxicidad muy alta, lo que significa que solamente se necesitan unos miligramos o microgramos para producir toxicosis, pero si los animales nunca tienen exposición a ese compuesto, el peligro es muy bajo. Por ejemplo, *Amaranthus retroflexus* es una planta muy tóxica para los cerdos alimentados en corrales. Sin embargo, si los cerdos no tienen acceso a ella, el peligro es bajo. Empero, si se les permite pastar en corrales donde hay esta planta, la toxicidad y el peligro serán notables. Así, un tóxico puede poseer toxicidad alta, pero este hecho no implica directamente que sea peligroso utilizarlo, pues son las condiciones individuales las que determinan el peligro.

Hay muchas especialidades dentro de la toxicología. Algunos toxicólogos están interesados en pruebas de seguridad para el desarrollo de nuevos medicamentos y productos químicos agrícolas e industriales. El aumento del interés público sobre los posibles efectos adversos de fármacos y sustancias químicas obliga a poner más atención en las pruebas toxicológicas correspondientes antes de la producción y venta de nuevos productos.

Clasificación de la toxicidad

Se han desarrollado varias guías como auxiliares en la clasificación de las toxicidades relativas de muchos compuestos. Es imposible recordar las toxicidades exactas de la gran variedad de tóxicos que afectan a los animales. Es más fácil recordar que algunos compuestos son altamente tóxicos, mientras que otros tienen una toxicidad relativamente baja. En el cuadro 56-1 se presenta una lista útil para clasificar las toxicidades relativas.

Por ejemplo, todos los compuestos con toxicidades agudas o crónicas de 1 mg/kg o menos son considerados como altamente tóxicos. El uso de este sistema reduce la necesidad de tratar de recordar las toxicidades exactas en miligramos por kilogramo. El cuadro 56-1 muestra también el volumen equivalente de material tóxico para un perro de 20 kg y una vaca de 450 kg. La densidad de la unidad en miligramos por kilogramo fue tomada para convertir peso en volumen.

Cuadro 56-1. Clasificación de la toxicidad relativa

		Volumen de dosis	
Clase	**Toxicidad**	**Perro de 20 kg**	**Vaca de 450 kg**
Extremadamente tóxico	1 mg/kg o menos	0.044 de cucharadita	0.09 de cucharadita
Altamente tóxico	1 a 50 mg/kg	0.2 de cucharadita	4.5 cucharaditas
Moderadamente tóxico	50 a 500 mg/kg	2 cucharaditas	1 tasa
Poco tóxico	0.5 a 5 g/kg	0.45 de tasa	2.5 L
Prácticamente no tóxico	5 a 15 g/kg	1.34 tasa	7.5 L
Relativamente benigno	Más de 15 g/kg	Más de 1.34 tasa	Más de 8 L

Cuadro 56-2. Factores que pueden alterar la respuesta de los animales a sustancias tóxicas	
Factores fisiológicos	**Dieta**
Género, especie, raza, edad, sexo, ciclo estrual, gestación y lactación	Constituyentes, valor proteínico, cantidad, calidad, contaminantes
Factores ambientales	**Otros**
Temporada, temperatura, humedad, contaminación atmosférica, circulación del aire, intensidad de la luz, espectro de la luz, ciclo luz/oscuridad, transporte, agua (calidad, cantidad, etc.)	Tipo de alojamiento, manejo del animal, contacto físico, ruido, conmoción, temperamento del manejador, estado de salud, deficiencias, inmunidad, infecciones latentes, enfermedad clínica, espacio vital

Factores que influyen en la toxicidad de un compuesto

Hay un gran número de factores fisiológicos y ambientales que pueden alterar la respuesta de los animales a los agentes tóxicos (cuadro 56-2). Es probable que uno o más de estos factores sean la causa de la gran variedad de respuestas observadas en las situaciones de campo. Se reconoce que muchos de estos factores no pueden medirse, o sencillamente se desconocen. El toxicólogo investigador debe reconocer el efecto potencial de estos factores e igualar con cuidado las condiciones experimentales tanto para los animales de prueba como para los testigos. Algunos de estos factores son:

- *Vía de exposición:* puede ser oral, dérmica o cutánea, inhalada, intravenosa, intraperitoneal y subcutánea. En toxicología clínica veterinaria, las vías oral y dérmica son las más comunes.
- *Especie:* la variación en la dosis letal media del compuesto 1080 o fluoroacetato sódico, un rodenticida, es un buen ejemplo de variación por especie. Los valores de la dosis letal media varían de 0.05 mg/kg en el topo a más de 500 mg/kg en el sapo (cuadro 56-3).
- *Daño concurrente de un órgano vital* debido a otras causas.
- *Estado de salud y presencia de una enfermedad infecciosa:* por ejemplo, la toxicidad de la digitoxina en ratones testigos es de 1.9 mg/kg, mientras que en ratones con infección tuberculosa previa de 60 días es de 1.4 mg/kilogramo.
- *Raza:* por ejemplo, el ganado cebú (brahmán), especialmente los toros, es más sensible al ciodrín, un insecticida organofosforado, que el ganado Herford.
- *Edad:* los jóvenes de las especies ovina, caprina y bovina son más sensibles al coumafos, un insecticida sistémico, que los animales más viejos de la misma especie.
- *Sexo:* en ratas machos la dosis letal media oral para el dieldrín, un insecticida organoclorado, es de 213 mg/kg, mientras que en ratas hembras es de 119 mg/kg. Esta diferencia de casi dos veces es debida a las diferencias en el metabolismo del dieldrín por el hígado en machos y hembras.

Otro ejemplo de diferencias entre especies se refiere al rodenticida ANTU. En ratas, la dosis letal media oral es de 7 mg/kg, mientras que en perros es de 38 mg/kg, y en gallinas y monos *Rhesus* es de 4 200 mg/kilogramo.

Variación biológica

El veterinario sabe que los animales que anestesia difieren en sus respuestas al pentobarbital sódico. Esta reacción individualizada a la sustancia se debe a la variación biológica, que es la expresión biológica de las diferencias innatas de las propiedades bioquímicas y morfológicas presentes en los animales. Un buen ejemplo de variación biológica es la dosis letal media. En la determinación de esta última en animales de semejante (pero no idéntica) aportación genética, que han sido mantenidos con la

Cuadro 56-3. Ejemplo de la variación de susceptibilidad a fluoroacetato sódico en diferentes especies

Especie	DL_{50} (mg/kg)	Especie	DL_{50} (mg/kg)
Perros	0.1	Gatos	0.2
Vacas	0.4	Topos	0.05
Caballos	0.4	Ratas noruegas	0.05
Ovejas	0.25	Ratones domésticos	2
Mono *Rhesus* y mono araña	4	Patos Mallard	8-9

misma dieta, enjaulados de manera idéntica y manejados en las mismas condiciones, se espera que 50% de los animales que reciben la misma dosis muera y otro 50% sobreviva.

Si todos los animales fueran iguales, se esperaría que todos perecieran o que todos sobrevivieran. La misma variabilidad biológica es observable en los casos encontrados por el médico y el toxicólogo clínico en su práctica. Debido a esta variación biológica, se emplean procedimientos estadísticos que permitan determinar la probabilidad de que las diferencias observadas se deban a una variación biológica o a las características del agente tóxico.

Consideremos la situación que el toxicólogo veterinario encuentra a diario y la información toxicológica que necesita para llegar a una conclusión o diagnóstico. Supongamos el caso en que algunos bovinos de un hato están enfermos y varios ya han muerto. El cuadro clínico es compatible con dos toxicosis y una o más enfermedades infecciosas o problemas de manejo. El trabajo consiste en examinar los hechos y llegar a un diagnóstico. Para esto se encuentra que el nivel de exposición se debe a uno o dos agentes tóxicos de los cuales se sospecha; también se efectúan cultivos de microorganismos y se colectan muestras para un examen histopatológico, y quizá se determinan incluso las concentraciones tisulares del agente tóxico en los animales muertos. Hasta este punto, el trabajo consistió en recopilar la información.

Desde el punto de vista toxicológico, se decide si los valores de exposición que se encontraron son lo suficientemente altos para causar el problema investigado. Para esto se necesita conocer la toxicidad del producto químico en la especie afectada. De hecho, lo que se requiere saber es qué grado de exposición puede producir muertes, qué grado de exposición es capaz de originar una toxicosis clínica sin producir muertes y, finalmente, qué valor de exposición se necesita para no producir signos clínicos. Si la exposición ocurrió durante varios días, la recopilación de la información es más difícil porque se requiere conocer el grado de toxicidad crónica. Por desgracia no siempre se dispone de esta información, y el toxicólogo se ve forzado a realizar un diagnóstico con base en experiencias anteriores propias o en la bibliografía.

Además de saber qué dosis es necesaria para causar muertes, también se necesita conocer la dosis que produce enfermedad sin originar muerte. En su mayor parte, esta información se basa en registros sobre intoxicaciones en el campo. Pero debido a que las prácticas de cría y manejo varían mucho en el mundo, se puede esperar que los datos, cuando son muchos, sirvan por lo menos cómo guía para situaciones particulares.

Tal vez una de las situaciones más difíciles para el toxicólogo es aquélla en que sólo pocos de los animales del hato están enfermos y los signos clínicos presentes son leves. En estos casos, sólo una investigación exhaustiva, junto con análisis químicos adecuados, pueden probar que una sustancia tóxica determinada es la causa. En otras ocasiones, la concentración presente de un producto tóxico puede ser suficiente para establecer un diagnóstico definitivo. Empero, el dilema será entonces decidir si se debe considerar otra causa para explicar la enfermedad o concluir que el agente tóxico encontrado es el único origen del problema. Por esta razón, el diagnóstico no es siempre concluyente.

Ramas de la toxicología

Toxicología ambiental

Es el estudio de la salud industrial y ambiental, tanto desde el punto de vista de la investigación como del área práctica. La importancia actual de los efectos de la contaminación ha provocado una gran expansión de la toxicología ambiental, por lo que existen toxicólogos dentro del gobierno que ejercen funciones de supervisión, regulación e investigación del ambiente.

Toxicología clínica

Cubre los métodos de diagnóstico y tratamiento de intoxicaciones, además de los aspectos medicolegales. Sin embargo, es difícil hacer una división estricta entre un área académica y otra. El estudio y la práctica de la toxicología son un buen ejemplo de la necesidad de integración de equipos profesionales médicamente especializados para aplicar sus conocimientos y experiencias en la solución de problemas prácticos.

Toxicología diagnóstica

Para llegar a un diagnóstico toxicológico se utiliza información obtenida de cinco clases de criterios, a saber: antecedentes, signos clínicos, datos *post mortem*, análisis químicos y pruebas con animales de laboratorio. Es importante considerar siempre estos cinco criterios para poder emitir un diagnóstico.

Antecedentes

El conocimiento de las circunstancias asociadas a la intoxicación es muy útil y puede significar la clave del éxito para hacer un diagnóstico correcto. Muchos de los antecedentes del caso pueden ser de poca utilidad, pero siempre emanan puntos importantes de ellos. Debe investigarse la presencia de sustancias tóxicas como rodenticidas, insecticidas, pinturas, fertilizantes, derivados del petróleo y otras sustancias químicas en

el área, así como un antecedente de predisposición de los animales. Es conveniente determinar la cantidad o grado de posible exposición a los productos tóxicos. Se debe examinar además el abasto de alimento y agua, ya que existe la posibilidad de establecer la presencia de plantas tóxicas, hongos, algas, mohos, etc. Cuando un veterinario de campo quiera consultar a un laboratorio de diagnóstico o a otros colegas en un esfuerzo para establecer un diagnóstico, se deben anotar ciertos datos fundamentales: nombre del veterinario y dirección, nombre del dueño y dirección, especie, raza, sexo, edad y peso del animal o de los animales. Cuando son afectados ganado y aves, los datos adicionales más importantes que deben incluirse son número de animales en la manada o parvada, número afectado, cifra de muertes, curso de hechos en horas o días, clase de manejo, programa de alimentación, antecedentes de enfermedades anteriores y registros de inmunización. Otros factores que a menudo guían al médico son:

1. Cuánto tiempo han recibido los animales la última mezcla de alimento preparado
2. Si los animales están en pastoreo, la clase de forraje y si está al alcance de éstos algún depósito de basura, desperdicios, motores viejos o maquinaria del rancho
3. Descripción detallada de los signos clínicos
4. Descripción detallada de los datos *post mortem*, incluyendo observaciones negativas
5. Cuánto tiempo pasó entre la última vez que se observó al animal y cuando se le encontró
6. Qué medicamentos se administraron, cuánto tiempo antes de la muerte y qué respuesta se obtuvo
7. Los antecedentes deben incluir datos sobre baños u otros tratamientos para endoparásitos y ectoparásitos

Datos clínicos

Los signos detallados de la enfermedad son de suma importancia para establecer un diagnóstico. El mínimo signo no usual visto por un observador atento puede proporcionar una pista para la identificación de la sustancia tóxica; por ello se debe describir de manera exacta el comportamiento animal. Así, es peligroso establecer un diagnóstico toxicológico basándose exclusivamente en los signos observados.

Datos post mortem

Los exámenes macroscópicos y microscópicos revelan con frecuencia datos valiosos en casos de sospecha de intoxicación. Dichos exámenes son obligatorios si se espera hacer un diagnóstico confiable. Los productos tóxicos pueden inducir lesiones extensas, leves o ningún cambio morfológico observable. El examen patológico suele reveler indicios que sugieren la existencia de condiciones patológicas diferentes de las de una intoxicación.

Análisis químico

La evidencia química es indispensable en el diagnóstico de problemas toxicológicos. Usado de manera adecuada y en la perspectiva correcta, el análisis químico proporciona el criterio diagnóstico más importante. Pero existen limitaciones al valor de este análisis. Rara vez debe utilizarse el resultado químico como único medio para elaborar el diagnóstico. Los datos químicos positivos, apoyados por los antecedentes, los signos clínicos y los datos de la necropsia, pueden aportar la evidencia global necesaria para llegar a un laboratorio que "analice la presencia de venenos", sólo porque el animal murió de causas desconocidas. Hay miles de productos químicos y plantas tóxicas, y realizar un análisis en busca de cada uno de ellos será imposible, no sólo debido a la cantidad limitada de muestras para análisis, sino también porque el costo es prohibitivo. Además, hay muchas plantas tóxicas y agentes químicos para los cuales no hay técnicas analíticas disponibles.

El equipo mínimo necesario para un laboratorio químico-toxicológico incluye espectrofotómetro de absorción atómico, colorímetro o espectrofotómetro de ultravioleta, cromatógrafo de gas-líquido y de capa fina, así como los medios para quemar o digerir muestras, como ácido perclórico con ventilador o mufla junto con balanzas analíticas, vidriería especializada y otro equipo de laboratorio químico rutinario.

Pruebas con animales de laboratorio

Se emplean pruebas con animales de laboratorio en casos especiales. Las pruebas consisten en la administración del material tóxico sospechoso a un animal sensible y la observación de los efectos. Por lo general, es mejor administrar el material sospechoso a la misma especie animal originalmente afectada. Los resultados positivos pueden ser valiosos para establecer un diagnóstico. Sin embargo, los resultados negativos no indican siempre que la intoxicación no ocurrió, ya que muchos otros factores pueden haber estado implicados en el caso. Por otro lado, se debe tomar en cuenta que en los animales de la misma especie hay variaciones en la sensibilidad a un agente tóxico.

Interpretación de los resultados de laboratorio

Los datos químicos positivos no son siempre prueba de intoxicación, ni los resultados negativos indican que no hubo una toxicosis. Por ejemplo, la determinación positiva de insecticidas hidrocarburos clorados en el tejido

adiposo del animal sólo indica que éste fue expuesto al plaguicida, pero no que el insecticida produjo la toxicosis. Por otra parte, un resultado negativo respecto a insecticidas organoclorados en los tejidos corporales no garantiza que el animal no haya sido intoxicado con dichos productos químicos. Con casi todos los insecticidas organoclorados, el animal puede almacenar una cantidad considerable del producto en sus tejidos sin efectos dañinos evidentes. Los compuestos organofosforados pueden ser metabolizados tan rápidamente que no se detecten mediante análisis químico.

Control y tratamiento de las toxicosis

Las toxicosis en los animales pueden ser de naturaleza aguda o crónica. La velocidad del inicio y el grado de intensidad dictan, en parte, las medidas terapéuticas y profilácticas por emplear. En muchas situaciones el veterinario se encuentra con animales que presentan trastornos clínicos agudos, a menudo sin un antecedente directo de exposición a agentes tóxicos. Para mejorar de manera correcta el manejo de estas urgencias toxicológicas se propone el siguiente esquema:

1. Iniciar tratamiento de urgencia y de apoyo necesario para mantener vivo al paciente
2. Establecer un diagnóstico clínico tentativo sobre el cual basar una terapéutica racional
3. Iniciar procedimientos adecuados de remedio o aplicación del antídoto o ambos
4. Obtener confirmación del químico lo más pronto posible
5. Determinar tan acertadamente como sea posible la fuente del agente tóxico causal
6. Educar al dueño del paciente acerca de los peligros de dicho agente e instruirlo para evitar estas situaciones en el futuro

Factores que influyen en la toxicidad

Los cuadros de toxicosis son influidos o alterados por factores de los animales o químicos. Entre los factores químicos se incluyen tamaño de partícula, solubilidad, toxicidad, absorción, tasa de excreción, afinidad por los tejidos o líquidos corporales y su interacción con otras sustancias.

En los animales muy jóvenes, la capacidad de biotransformar es deficiente, lo que los hace más sensibles a los agentes tóxicos. Asimismo, los animales viejos o debilitados son más sensibles a las intoxicaciones que los animales desarrollados. La insuficiencia hepática o renal quizás aumente la toxicidad debido a un metabolismo deficiente o a una lenta excreción de la sustancia; las gastropatías y la obstrucción o el decremento del peristaltismo favorecen el incremento de la absorción de agentes tóxicos. Las alteraciones en el pH gastrointestinal pueden cambiar el pH de la sustancia química, e influir por ello en la velocidad de absorción. La presencia o ausencia de alimento en el estómago también afecta la toxicidad de algunos compuestos.

Además, se debe tomar en cuenta la dosis y duración de la exposición a un compuesto, así como su vía de entrada. La exposición puede ser aguda y masiva o pequeña, repetitiva y acumulativa. De cualquier manera, en las dos situaciones puede originarse una toxicosis crónica o aguda. Las vías más comunes de entrada son la respiratoria, la alimentaria y la cutánea.

Tratamiento de urgencia y de apoyo

Por lo general, los productos tóxicos más peligrosos afectan sistema nervioso, vías gastrointestinales, hígado, riñón y sistema cardiovascular. Las medidas básicas están encaminadas a mantener las funciones vitales.

1. Se intenta determinar si es un caso de intoxicación, y se identifica el material al que ha sido expuesto el animal y la cantidad aproximada. Lo ideal es incluir la lectura del nombre genérico y antídotos específicos. Se debe determinar la vía de exposición.
2. Si no se ha presentado vómito y el paciente está asintomático, se puede inducir con una cucharadita de sal de mesa depositada en la porción posterior de la boca del animal, o bien administrando una cucharadita de agua oxigenada oralmente. El vómito debe ocurrir en 5 a 10 min. Se debe conservar el vómito si es que ocurre. *No se recomienda* inducir éste en casos de ingestión de materiales aceitosos o corrosivos. Si la exposición fue por vía cutánea u ocular, se debe lavar al animal con grandes volúmenes de agua.
3. Se aconseja presentar rápidamente al animal al toxicólogo, así como el vómito y el cebo.

Las medidas de apoyo dependen de las dificultades clínicas del animal. Éstas incluyen:

- Prevención de convulsiones
- Mantenimiento de la respiración
- Mantenimiento de la temperatura
- Tratamiento del choque
- Corrección de pérdidas de líquidos y electrólitos
- Control de disfunciones cardiacas
- Alivio del dolor

Las convulsiones pueden controlarse con facilidad mediante la inducción de anestesia ligera con barbitú-

ricos ultracortos (p. ej., tiopental), aunque esto puede agravar las dificultades respiratorias inducidas por algunos tóxicos. Por ello se recomiendan también los anestésicos por inhalación (diazepam, metocarbamol y glicerilguayacolato). Las combinaciones de relajantes musculares con anestésicos son más seguras que los barbitúricos solos, ya que muchos tóxicos matan en virtud de su capacidad de producir parálisis o depresión respiratoria. La ayuda en la ventilación pulmonar resulta vital; sin embargo, un exceso de ventilación pulmonar puede inducir alcalosis respiratoria y complicar otros aspectos de la terapéutica de apoyo, incluyendo la inducción de paro respiratorio. Debe evitarse usar analépticos a menos que se juzgue absolutamente esencial. En general, es difícil mantener el equilibrio entre la estimulación del sistema nervioso central y la capacidad analéptica por sí sola.

Debe considerarse que algunos agentes tóxicos inducen hipo e hipertermia, por lo que es necesario poner atención a los cambios en la temperatura corporal. Dichos cambios pueden influir en la sensibilidad a la sustancia, en la velocidad de degradación metabólica y en la tasa de deshidratación del animal afectado. Es vital la terapéutica en caso de choque, pérdida de electrólitos y líquidos, disfunción cardiaca y dolor. Existe bibliografía disponible sobre cada uno de estos temas, y se aconseja al clínico que estudie y aplique los métodos adecuados para cada caso.

Medios para el tratamiento

Entre los recursos terapéuticos en casos de toxicosis se cuenta con medios de contención aparentes para el mantenimiento de la respiración y la evacuación gástrica, así como para el tratamiento intravenoso. Si se dispone de antídotos, éstos deben tener las indicaciones y dosis claramente marcadas. Los principales desintoxicantes y antídotos de uso veterinario se enumeran en el cuadro 56-4.

Procedimientos de desintoxicación

Éstos siguen casi siempre tres pasos básicos:

1. Eliminar la fuente del agente tóxico
2. Prevenir su absorción adicional
3. Inactivar y eliminar el tóxico absorbido

Eliminación de la fuente del tóxico

Es obviamente necesaria la separación física de los animales de los agentes tóxicos reales o potenciales, para prevenir una exposición adicional.

La recolección de cebos sospechosos, vómito, basura o alimentos contaminados no sólo previene recaídas en los animales ya afectados, sino que evita que otros se pongan en contacto con la sustancia tóxica sospechosa. Si no es posible identificar el producto tóxico, se cambia el local (pastura, corral, jaula) junto con el alimento, el agua y los utensilios. Si es imposible mover a los animales, se recomienda intentar una limpieza cuidadosa. Deben evitarse los cambios drásticos para no inducir nuevos problemas (p. ej., cambios repentinos en el alimento pueden iniciar trastornos digestivos).

Prevención de la absorción adicional

Los métodos de eliminación de los productos tóxicos de la piel y las vías gastrointestinales son de gran importancia, ya que la exposición a ellos en medicina veterinaria ocurre principalmente a través de estas vías. Si la ingestión es reciente, buena parte de la sustancia tóxica puede estar aún en el estómago. Se debe tomar en cuenta que algunos productos tóxicos (p. ej., alcohol) pueden ser absorbidos directamente del estómago. En muchos casos, el vómito ocurre como efecto tóxico de la sustancia química o la planta, lo que da por resultado el vaciamiento parcial del estómago. Además, en ciertas especies, como caballos y rumiantes, el vómito no es una opción para el vaciamiento gástrico.

Si ya ha pasado una hora o más desde la ingestión, es prudente suponer que gran parte del producto tóxico ha pasado al intestino delgado. Los métodos usados generalmente para reducir la absorción de las vías gastrointestinales incluyen vómito, lavado gástrico, contención del producto tóxico en una forma no absorbible, catarsis y eliminación directa.

Vómito. El vómito es más eficaz en perros, gatos y cerdos. Por lo general, la utilidad del vómito se reduce después de 4 h de la ingestión. Está contraindicada la inducción del vómito en las siguientes situaciones:

1. Ingestión de agentes corrosivos
2. Ingestión de hidrocarburos volátiles y destilados de petróleo
3. Pacientes inconscientes o semiconscientes o que no tienen reflejo tusígeno activo
4. Intoxicación por sustancias convulsivas, a menos que las convulsiones estén controladas

Los eméticos centrales que actúan en la zona quimiorreceptora son más eficaces. Entre éstos se incluyen *apomorfina* y *jarabe de ipecacuana*. La apomorfina es muy confiable y puede ser utilizada en perros en dosis de 0.05-0.10 mg/kg por vía intravenosa, intramuscular o subcutánea. Las dosis altas pueden producir vómitos prolongados y depresión central leve. No se recomienda la apomorfina en gatos. El jarabe de ipecacuana, 10-30 ml por vía oral, es un emético eficaz en el perro, aunque menos confiable que la apomorfina y con inicio de acción más lento.

Cuadro 56-4. Antídotos y agentes terapéuticos en toxicología veterinaria

Antídoto	Dosis	Vía	Comentarios
Ácido acético	4 ml/kg 25 ml/kg	Oral, intrarruminal	Más eficaz antes de la recumbencia del animal
Cloruro de amonio	PE 0.2-0.5 g GE 5-30 g	Oral Oral	Administrar cuatro veces por día en solución acuosa
Anfetamina (sulfato)	PE 0.5-10 mg/kg GE 100-300 mg/kg	IP, SC, IV SC	No repetir en menos de 60 min. Sólo en casos de leve depresión
Antiveneno cromático	Como esté indicado		
Apomorfina	Perro 0.5-1 mg/kg	IV, IM	Dosis segura no establecida para gatos
Ácido arsanílico	0.02% en dieta	Oral	Precaución: 0.02% en dieta; en ausencia de ella se puede inducir intoxicación crónica con arsénico orgánico
Ácido ascórbico	PE 250-500 mg	IV, SC	
Sulfato de atropina	0.2-0.5 mg/kg Todas especiales	IV, SC, IM	Debe repetirse en 4-6 h o según sea necesario; el efecto disminuye con la dosis restante vía SC; dejar 15-20 min para efecto. Utilizar en combinación con oximas para insecticidas organofosforados solamente
Sulfato de magnesio	Bovino: 10 ml/día/5 días de solución al 10% en aceite de oliva	SC	
Bicarbonato sódico	100 mg/kg/día	Oral	No utilizar en casos de intoxicación con ácidos; puede favorecer la producción de CO_2 y timpanismo
Calcio, borogluconato 23%	GE 250-500 ml	IV	Administrar lentamente, vigilar frecuencia y ritmo cardiaco
Calcio, gluconato 10%	PE 5-30 ml	IV lenta	
Calcio, hidróxido 0.15%	PE 25-100 ml	Oral	
Carbón activado	PE 5-50 g GE 250-500 g	Oral	Es uno de los mejores desintoxicantes por VO, pero es de difícil administración; proporcionar por 2-4 días
Cloruros (sódico o de amonio)	PE 0.5-1.0 g/día	Oral	
Cobre, glicinato	Bovinos: 60-120 ml	SC	Inyectar en el pliegue de la barbilla; puede provocar reacción local
Cobre, sulfato	PE 20-100 ml de solución al 0.2-0.4%	Oral	
Deferoxamina	20 mg/kg 40 mg/kg	IM SC	Dosis no establecida en animales
Demerol (meperidina)	15 mg/kg	SC	No en gatos
Dimercaprol (BAL en aceite)	5 mg/kg/3 días	IM	Mejor si se administra antes del inicio de los signos clínicos. Reducir la dosis a 3 mg/kg después del primer día

Cuadro 56-4. Antídotos y agentes terapéuticos en toxicología veterinaria *(Continuación)*

Antídoto	Dosis	Vía	Comentarios
Doxapram	3-5 mg/kg	IV	Repetir sólo si es necesario
EDTA	110 mg/kg/qid/5 días	IM	Dosis inicial por vía IV, posteriormente SC en 5% de dextrosa a 10 mg/ml
Etanol (20%)	5 mg/kg c6-8 h/2 días	IV	
Ferrocianuro (sal sódica)	PE 0.3-0.5 g	Oral	
Glicerilguayacolato (solución al 33%)	110 mg/kg	IV	Repetir como sea necesario
Glicerol, monoacetato	0.1-0.5 mg/kg c1 h hasta llegar a un total de 2-4 mg/kg	IM, IV	Eficaz sólo si se administra antes de que se observen los signos clínicos
Levalorfán, tartrato	Perro: 0.1-0.5 mg/kg	IV	Útil únicamente en intoxicaciones agudas
Magnesio, óxido	Perro: 1-5 mg/kg Potros: 10-15 mg Becerros: 10-15 mg/kg GE 20-30 mg	Oral	
Leche de magnesia (magnesia, hidróxido)	PE 1-15 ml GE 20-30 ml		
Metilanfetamina	Caballos: 0.1-0.2 mg/kg	IV	
Metocarbamol	Perros: 150 mg/kg a efecto. Repetir media dosis si es necesario	IV	
Azul de metileno	8.8 mg/kg	IV	Repetir si es necesario. Administrar algún simpaticomimético para evitar hipotensión arterial
Aceite mineral	Perros: 5-15 ml Gatos: 2-6 ml GE 1-3 L	Oral	Catártico para toxinas solubles en aceite
Molibdeno	Ovinos: 100 mg NH molibdato/día	Oral	Tratar hasta por tres semanas
Nalorfina	Perros: 5-10 mg	IV	No repetir si la respiración es inadecuada
Neostigmina	PE 0.022 mg/kg GE 0.022 mg/kg	SC SC, IV lenta	
Nitrito (1%)	16 mg/kg	IV	
Tiosulfato (20%) (sales sódicas)			Repetir solo una vez; si se requiere un tratamiento adicional utilizar sólo tiosulfato
Oxígeno	Oxígeno puro con 5% de CO_2	Inhalada	No sobreventilar
Penicilamina	15-50 mg/kg	Oral	Puede producir vómito y anorexia; dosis basada en estudios en seres humanos
Pentobarbital	28 mg/kg a efecto	IV	
Pentilenetrasol (10% sol.)	PE 10-20 mg/kg GE 1-3 g	IV	Repetir a intervalos de 30 min como sea necesario
Permanganato potásico (1: 10 000 sol.)	2-4 ml/kg	Oral	Las soluciones concentradas pueden dañar la mucosa estomacal

Cuadro 56-4. Antídotos y agentes terapéuticos en toxicología veterinaria *(Continuación)*

Antídoto	Dosis	Vía	Comentarios
Cloruro de potasio	Perro: 2-6 mg/día	Oral	Utilizar en combinación con difeniltiocarbazona
Pralidoxima, cloruro (2-PAM)	PE 20-50 mg/kg GE 25-50 mg/kg	IV, IM IV lenta	Dosis máxima de 500 mg/min
Propranolol	0.5 mg/kg	IV, IM	Repetir cuantas veces sea necesario para controlar arritmias cardiacas
Protamina, sulfato (1% sol.)	1-1.5 mg/kg	IV lenta	
Sulfato sódico	PE 2-25 g	Oral	Utilizar en solución al 20%. Puede utilizarse junto con carbón activado
Ácido tánico	PE 200-500 mg en 30-60 ml de agua	Oral	No dejar en estómago y eliminar por vómito o catarsis
Tiamina	Caballos: 100-200 mg/tid	SC	Continuar tratamiento por 14 días
Tiosulfato (sal sódica en solución al 20%)	GE 30-40 mg/kg	IV	Continuar tratamiento por 3-4 días
Vitamina K, menadiona o ambas	1 mg/kg	IV, IM	Efectos terapéuticos en 60 min. Tratamiento parenteral temprano; puede seguirse tratamiento oral por 4-5 días

Otros eméticos orales que se recomiendan son:

- *Sulfato de cobre:* 25-75 ml de una solución al 1%. No se emplea con sustancias que dañan las vías gastrointestinales.
- *Semillas de mostaza molidas:* dos a cuatro cucharaditas en una taza de agua caliente.
- *Cloruro de sodio:* una a tres cucharaditas disueltas en una taza de agua tibia.
- *Agua oxigenada:* 5 a 25 ml por vía oral. Se repite la dosis si no hay respuesta en 5 a 10 minutos.

Lavado gástrico. Se efectúa en un animal inconsciente o anestesiado. Se coloca una sonda endotraqueal y una sonda gástrica con el diámetro más grande posible y con un extremo fenestrado, para prevenir su obstrucción por el contenido gástrico. Se baja la cabeza del animal en un ángulo de 30° y se introducen aproximadamente 10 ml/kg del peso corporal de líquido del lavado por gravedad para remover el agente tóxico. Se repite varias veces hasta que el líquido salga limpio y libre de material gástrico. Los líquidos de lavado usados comúnmente son agua del grifo o solución salina.

Una forma especializada de lavado, conocida como *lavado enterogástrico*, puede ser de gran utilidad en la eliminación de agentes tóxicos orales. Esta técnica consiste en la eliminación del contenido total de las vías gastrointestinales. Primero se procede a un lavado gástrico normal; después se aplica una enema alta con agua tibia. La sonda de la enema permanece en su sitio y se mantiene presión digital ligera sobre el ano. Esto produce un llenado retrógrado del intestino. Se mantiene la presión digital hasta que el agua que fluye del tubo gástrico esté limpia. Es útil instilar agentes inactivantes junto con el último lavado, permitiendo que esta solución permanezca en las vías gastrointestinales. Se recomienda el uso de carbón activado, un catártico salino o ambos.

La eliminación física de las sustancias tóxicas en equinos y rumiantes es muy complicada por la morfología del aparato alimentario. Los lavados gástricos y el vómito no son seguros ni eficaces en estos animales, por lo que la catarsis con aceites no absorbibles o purgas salinas es el método más recomendado. También se pueden utilizar los laxantes irritantes o estimulantes. Es posible efectuar una rumenotomía, dependiendo de la naturaleza del producto tóxico, las condiciones de exposición y la evaluación del riesgo quirúrgico.

Contención gastrointestinal del producto tóxico en forma no absorbible. Es de suma importancia en la terapéutica toxicológica prevenir la absorción de las sustancias tóxicas que no se pueden eliminar físicamente. En esencia, hay tres opciones disponibles:

1. Formación de un precipitado o complejo insoluble
2. Trampa de iones
3. Absorción

En el primero de estos métodos se utilizan agentes que pueden prevenir la disolución del tóxico o que forman de modo preferencial un complejo insoluble. Algunos ejemplos incluyen:

A. El sulfato que forma complejos insolubles
B. Los iones de calcio para quelar aniones, como los oxalatos o taninos del roble
C. Agentes quelantes en general

La trampa de iones se logra manipulando el pH y consiguiendo la ionización de un producto tóxico; así se le mantiene en un estado no absorbible. Sin embargo, el obstáculo más grande en este caso es la gran capacidad amortiguadora de los líquidos gastrointestinales, por lo que la manipulación del pH en este sitio será difícil de lograr y de mantener. La terapéutica de absorción es el proceso de ligar físicamente a las moléculas de la sustancia tóxica con un portador inabsorbible que se elimina de las vías gastrointestinales. De todos los absorbentes disponibles el más eficaz para muchos productos tóxicos es el carbón activado, que es el residuo de la destilación destructiva de la materia orgánica de origen vegetal. Es poroso, con bajo contenido de ceniza y superficie muy grande (100 m^2/mg). El carbón activado es eficaz virtualmente contra todas las sustancias tóxicas químicas (excepto el cianuro). La eficacia de la absorción no depende del pH del producto tóxico, y el material absorbido se retiene por lo general a lo largo de todo el tubo digestivo. Ya que se inactivan mutuamente, el carbón activado no se debe usar de forma simultánea con otras sustancias. Un gramo de carbón activado es capaz de absorber de 300 a 1 800 mg de varias sustancias. Además, el carbón activado es un absorbente y desintoxicante de elección cuando se sospecha la intoxicación por sustancias no conocidas. Se pueden usar catárticos para acelerar la eliminación del producto tóxico de las vías gastrointestinales, y por lo general se emplea aceite mineral o sulfato sódico.

Lavado de la piel. La eliminación de una sustancia tóxica que se encuentra en la piel se lleva a cabo lavando profusamente con agua y un poco de detergente. Se recomienda recortar el pelo para ayudar a una rápida y completa eliminación.

Inactivación y eliminación de productos tóxicos absorbidos. El uso eficaz de un antídoto útil contra una sustancia específica es la manera ideal de inactivarla. Por desgracia, el número de antídotos específicos es pequeño en comparación con los muchos productos tóxicos potenciales. Los antídotos sistémicos específicos y sus dosis pueden consultarse en el cuadro 56-4.

El organismo maneja los compuestos extraños de una de las maneras siguientes:

1. Biotransformación
2. Excreción (renal, enterohepática, por leche, sudor, saliva y pulmones)
3. Almacenamiento (hueso, grasa, pelo)

La ruta de la excreción más adaptable a la manipulación terapéutica es la excreción renal. La mayor parte de las alteraciones en la excreción renal están basadas en diuresis y pH urinario. Una vez en el túbulo, el producto tóxico puede ser excretado en la orina o ser absorbido a través del túbulo. Se evita la reabsorción cuando la molécula es más polar (ionizada). Dicha polaridad está a menudo dada por el metabolismo del animal, como ya se dijo en el apartado de farmacocinética. La ionización puede ser influida por el pH de la sangre y la orina.

La *diálisis extracorpórea* (riñón artificial) se usa con frecuencia en toxicología humana. En ciertas intoxicaciones (barbitúricos, bromuros, salicilatos), el empleo de la diálisis puede ser vital para la supervivencia. Se sabe que gran número de productos tóxicos son dializables, como barbitúricos, sedantes, alcoholes, glicoles, antibióticos, metales, toxinas endógenas (p. ej., amoniaco, ácido láctico) y algunos alcaloides y glucósidos.

La *diálisis peritoneal* puede ser una alternativa viable para la terapéutica toxicológica, en especial si la función renal es deficiente. Sin embargo, este procedimiento no es económico. La manipulación de sistemas corporales para eliminar los residuos no deseados (como plaguicidas y antibióticos) de los animales utilizados en la producción de alimentos es un aspecto del manejo toxicológico que está aún poco desarrollado. En la actualidad se pueden usar agentes quelantes (como la penicilamina) para reducir los residuos de metales pesados de los tejidos y huesos. La eliminación del cobre hepático en los rumiantes se acelera con la administración de molibdeno, y la presencia de arsénico ayuda a la eliminación de excesos de selenio. Los residuos de insecticidas clorados en la grasa corporal pueden erradicarse más rápidamente si se administra fenobarbital a los animales, lo cual induce activación del sistema microsómico hepático. Las dietas bajas en energía y la reducción de la grasa corporal también puede aumentar la eliminación de los insecticidas. En los apartados que siguen se mencionan algunos compuestos que producen toxicosis; la revisión completa de los agentes tóxicos corresponde a la bibliografía de toxicología.

Derivados del dicumarol

Éstos actúan de forma similar, pero difieren en su potencia y duración de acción, intervalo necesario para producir anticoagulación, tiempo requerido para establecerse la coagulación después de interrumpir la administración y efecto que producen. El principal lugar de acción de

estos compuestos y de la vitamina K puede incluir un precursor de protrombina originado por síntesis peptídica, y este precursor también puede ser común a los factores VII; IX y X. Asimismo, este anticoagulante afecta el transporte de vitamina K hasta su sitio de acción.

Comparativamente, una diferencia entre los efectos de los derivados de la cumarina y de los derivados de la indandiona es que estos últimos ocasionan muerte por la ingestión de dosis simples altas (100-200 mg/kg). Por lo general, en estas exposiciones se encuentran hemorragias en exámenes *post mortem*, e invariablemente los niveles de protrombina no se deprimen.

Warfarina

En el capítulo 54 se encuentra información complementaria de la warfarina y su posible uso terapéutico; en este capítulo sólo se abordan sus posibles efectos tóxicos. En 1922-1924 se describió un síndrome hemorrágico llamado "enfermedad del trébol dulce del ganado", que se asoció a la ingestión de trébol dulce mal henificado porque las hemorragias se suprimían al poco tiempo de suspender la ingestión de este forraje. Más tarde, en 1929-1931 se descubrió que este síndrome hemorrágico era debido a una deficiencia de protrombina causada por un producto de cumarina que contenía el trébol dulce, el cual fue identificado como 3,3-metilen-bis-(4-hidroxicumarina). Como en la mayoría de las ocasiones, su administración es oral. Es uno de los integrantes del grupo de los fármacos denominados anticoagulantes. Existen dos warfarinas en el mercado; ambas tienen gran similitud en su acción y terapéuticamente son intercambiables entre sí.

Toxicodinámica

La warfarina no tiene efecto *in vitro*; sólo lo ejerce *in vivo* después de un periodo de latencia de 12-24 h. Este periodo de latencia corresponde al tiempo necesario para la desaparición natural de los factores de coagulación circulantes, tras lo cual ocasiona un tiempo de coagulación prolongado. La coagulación se normaliza 4-5 días después de interrumpir la administración del compuesto, tiempo necesario para que los factores de coagulación comiencen a ser sintetizados por el hígado. Esto concuerda con los valores de warfarina circulantes en la sangre.

Se ha sugerido que la warfarina y sus congéneres pueden actuar inhibiendo el paso de la epoxidasa, evitando así la interconversión del epóxido de filoquinona inactivo en vitamina K activa. Las necesidades estructurales mínimas para que haya actividad son un residuo intacto de 4-hidroxicumarina con la posición 3 sustituida por un residuo carbónico o un hidrógeno. Los derivados cumarínicos no destruyen la protrombina circulante, aunque intervienen en la conversión de protrombina en trombina.

En el suero de animales intoxicados con warfarina se ha observado una definitiva depresión de los factores II, VII, IX y X de la coagulación. Es más rápida la depresión plasmática del factor VII que la de los factores IX, X y II o protrombina; esto guarda relación con la semidesintegración (vida media) de estos factores en la circulación, que se estima en 6, 20 40 y 60 h para los factores VII, IX, X y II, respectivamente. Una dieta experimental pobre en vitamina K origina disminución de estos factores II, VII, IX y X, similar a la que se produce con la ingestión de warfarina.

La adhesividad y aglutinación de las plaquetas puede estar ligeramente disminuida aunque el recuento de plaquetas no se afecta. Al parecer esto no implica ningún efecto hepatotóxico directo de la warfarina, aunque se menciona que la warfarina puede aumentar la duración de la agregación de las plaquetas en respuesta al ADP. Este compuesto actúa también aumentando permeabilidad, dilatación y fragilidad de los capilares; con esto se favorecen las hemorragias en los tejidos, aunque se desconoce el mecanismo de este daño. Se han citado casos de resistencia y sensibilidad en el mecanismo de acción del compuesto. En ratas la resistencia genética es hereditaria (por un gen autosómico).

La identidad del sitio de acción de los anticoagulantes y de la vitamina K en el hígado queda indicada por la observación de que los pacientes con resistencia genética a los anticoagulantes por VO también muestran una elevada necesidad de vitamina K. Estos pacientes requieren 10-20 veces la dosis usual. Se ha demostrado que la warfarina incrementa los valores de transaminasa sérica y la actividad de la deshidrogenasa láctica y además tiene alguna actividad broncodilatadora.

Toxicocinética

La absorción intestinal es lenta pero casi completa y se detectan valores sanguíneos 1 h después de la ingestión, aunque los valores máximos se encuentran 6-12 h después; la protrombinopenia se inicia 12 h posadministración. Este compuesto se distribuye en algunos órganos como pulmón, hígado, bazo, riñón y en menor grado cerebro. La mayor parte de la warfarina circulante se encuentra ligada a proteínas plasmáticas, y la menor cantidad se encuentra sin fijar. Éste es un compuesto capaz de atravesar la barrera placentaria.

La warfarina es hidrolizada por enzimas del retículo endoplasmático liso y se elimina en orina; en heces aparecen pequeñas porciones que no se absorbieron; en hembras en lactación se elimina por la leche. Se requieren varios días para la completa degradación, y se sabe que diariamente se metaboliza 15-50% de la cantidad

ingerida, aunque existe un gran peligro en el uso de este compuesto, pues se han descrito efectos acumulativos.

Indicaciones y dosis

Cuando se desea atacar plagas de ratas y ratones debe hacerse énfasis en que los cebos deben colocarse en los sitios más frecuentados por los roedores y alejados del alcance de niños y mascotas. Como raticida, la warfarina se utiliza en cebos de cereales, aunque en ocasiones se prefiere usar el raticida en agua, dado que hay gran cantidad de alimento disponible para los roedores y poca agua; en este caso se usa la warfarina sódica.

Terapéuticamente está contraindicada en úlceras viscerales, lesiones sangrantes granulomatosas, endocarditis bacteriana, operaciones recientes del cerebro y médula espinal, amenaza de aborto y discrasias sanguíneas.

Efectos adversos

Las fuentes de ingestión e intoxicación son los cebos para roedores, alimento contaminado y los mismos roedores moribundos o muertos afectados por este veneno, lo que es un dato importante en el momento de realizar una historia clínica. Para hablar de toxicidad deben tomarse en cuenta los siguientes aspectos:

1. En caso de dosis únicas, éstas deben ser elevadas para producir toxicidad.
2. Si se trata de dosis reducidas, éstas deben ser ingeridas por varios días. Esta forma es la que más daño causa, pues es mucho más eficaz que grandes dosis únicas (cuadro 56-5).

Se ha observado necrosis de piel y de tejido blando en individuos con terapia a base de warfarina, al igual que sangrado pulmonar. Este compuesto puede comportarse como hapteno por la inducción de hipersensibilidad. Los animales intoxicados mueren por hipoxia tisular resultante de las hemorragias masivas. Puede ocurrir necrosis de piel y tejidos blandos como secuela de la intoxicación. Tales secuelas, como cojeras o signos del SNC causados por hemorragias localizadas, pueden desaparecer con la absorción gradual de la sangre extravasada. Se han descrito efectos teratógenos en seres humanos.

Factores que aumentan o disminuyen la toxicidad

En los individuos que padecen hipertiroidismo se puede llegar a tener una mayor respuesta a la warfarina, y por el contrario, en los hipotiroideos los efectos son menores. Esto es debido a algún efecto del metabolismo coagulatorio de los factores de la vitamina K dependientes.

La deficiencia de vitamina K por terapias prolongadas de antibióticos o sulfonamidas, así como los problemas hepáticos por decremento de la síntesis de factores de la coagulación, aumentan la toxicidad de la warfarina. También lo hacen los traumatismos, incluyendo la cirugía, porque reducen el volumen sanguíneo a causa de las hemorragias.

La administración de barbitúricos disminuye la toxicidad por activación de enzimas hepáticas capaces de biodegradar la warfarina al reducir su vida media.

Se puede producir necrosis hepática a causa de hipoxia y anemia ocasionada por las hemorragias como una secuela de la lesión básica, aunque el daño hepático puede ser compensado por la regeneración de las células hepáticas. De este modo, los pacientes con lesiones hepáticas son más susceptibles a la intoxicación; la hepatitis viral canina aumenta en alto grado la susceptibilidad a la intoxicación.

Signos clínicos de la intoxicación

El cuadro clínico se caracteriza por una fuerte propensión a las hemorragias, en cuyo caso los más ligeros traumatismos pueden provocar amplios hematomas

Cuadro 56-5. Algunos valores de la toxicidad de la warfarina en varias especies

Especie	Dosis simple	Dosis repetida
Ratas	50-100 mg/kg	1 mg/kg/5 días
Perros	10 mg/kg	5 mg/kg/5 días
Gatos	5-50 mg/kg	1 mg/kg/5 días
Cerdos	3 mg/kg	0.05 mg/kg/5 días
Rumiantes	–	200 mg/kg/12 días
Gallinas	50% de su peso corporal o alimento que contenga 0.1 mg/kg	
Seres humanos	500 mg/70 kg	10 a 100 mg/día

(piel, mucosas y cavidades). Las mucosas están pálidas o cianóticas y el pulso es frecuente y débil; la frecuencia cardiaca es irregular y el ritmo es débil. Son frecuentes los sangrados uterinos (en muchas ocasiones letales), así como urticaria y alopecias. Los animales se postran a consecuencia de la debilidad general, caminan de manera errática y a veces hay ataxia; la hipotermia anuncia la muerte inminente por colapso circulatorio. Si ocurre derrame cerebral, en el espacio subdural o en médula espinal, los signos nerviosos pueden manifestarse como parálisis, ataxia, convulsiones, falla de órganos vitales y muerte.

Son comunes las claudicaciones e inflamaciones de las articulaciones por hemorragias en las prominencias óseas; puede haber hemotórax a consecuencia de los movimientos respiratorios y espiratorios. Puede llegar a presentarse parálisis posterior progresiva como resultado de la presión en el canal espinal, causada por hemorragias.

En los casos crónicos los signos pueden ser anemia, debilidad, depresión, taquicardia, disnea, epistaxis, hemorragias entéricas, ataxia, magullamientos, convulsiones e ictericia debido a la absorción de pigmentos sanguíneos. Pueden detectarse hemorragias de esclerótica, conjuntiva a intraoculares.

Por lo general, la muerte se debe al choque hipovolémico. Cuando el curso del envenenamiento es prolongado, la autólisis de sangre retenida puede causar ictericia. Pueden encontrarse estertores húmedos y disnea como consecuencia de sangre perdida y hemorragias pulmonares, así como rasgos de sangre alrededor de nariz y boca. En condiciones naturales y experimentales en ganado, se han observado abortos como secuelas de la ingestión de warfarina, aunque esto no ocurre forzosamente. En la ingestión de dosis muy grandes, se pueden observar vasodilatación rápida y caída de la presión arterial; este colapso vascular puede ser letal.

Básicamente estas lesiones corresponden a todas las especies. Algunas diferencias estriban en fenómenos fisiológicos; por ejemplo, en la rata macho, la capacidad de elevar y descender los testículos del escroto constituye una condición mecánica que favorece la localización de las hemorragias en este sitio.

Diagnóstico de la intoxicación

Inicialmente debe obtenerse una buena historia clínica. Para confirmar el diagnóstico se deben realizar pruebas de tiempo de protrombina, coagulación y tiempo de hemorragia; en caso de muerte se envían plasma o hígado al laboratorio para la determinación de concentraciones de warfarina. El plasma es el mejor tejido para este análisis toxicológico. En animales intoxicados con warfarina, el tiempo de protrombina en una etapa es, en la mayoría de las veces, de más de 20 segundos.

Es importante un buen diagnóstico, puesto que existen síndromes que pudieran confundirse con la intoxicación; el diagnóstico diferencial debe hacerse con deficiencia de vitamina K (principalmente en cerdos y aves), hemofilia, trombocitopenia, aflatoxicosis, hepatitis infecciosa canina, parvovirus canino y en general cualquier síndrome hemorrágico.

Tratamiento de la intoxicación

El antídoto universal no existe; el tratamiento es de mantenimiento y específico, el cual incluye transfusión de sangre o plasma sanguíneo, terapia de oxígeno y en ocasiones, si el caso lo amerita, toracocentesis; el tratamiento específico debe ser vitamina K_1, puesto que la vitamina K_3 carece de valor en este caso. Las dosis recomendadas de vitamina K_1 son:

Perros y gatos: 5 mg/kg/2 días vía IM y posteriormente VO por 4-6 días.

Rumiantes: 0.5-1 mg/kg vía IM y se continúa por VO por 4-6 días.

Equinos: 0.3-0.5 mg/kg por vía intramuscular.

Es recomendable administrar vitamina C conjuntamente al tratamiento con vitamina K. En ocasiones es posible restaurar la volemia con solución de glucosa o solución fisiológica de NaCl o dextrosa al 5%. Se deben administrar con mucha precaución evitando su exceso; la primera dosis de vitamina K se puede dar junto con estos líquidos por vía intravenosa.

El uso de diuréticos como la espironolactona puede reducir los efectos tóxicos de la warfarina por estimulación de la diuresis y por inducción de enzimas hepáticas. El uso de barbitúricos para sedar al paciente tiene dos finalidades: favorecer el reposo para evitar traumatismos y las consecuentes hemorragias, y estimular la síntesis de enzimas hepáticas para reducir la vida media de la warfarina circulante.

Fluoroacetato y sus derivados

El fluoroacetato de sodio también es conocido en el mercado como compuesto 1080. Es incoloro, inodoro, insípido e hidrosoluble. Por estas razones, algunos países lo han estudiado como posible agente para la guerra química a través de su adición a los suministros de agua. En la actualidad, el principal uso comercial del fluoroacetato es el control de roedores. Comúnmente se mezcla con pan, zanahorias, salvado u otros cebos. En Estados Unidos, los compuestos del fluoroacetato se mezclan con una tinta negra y tan sólo los exterminadores de múridos con licencia pueden disponer de ellos. Algunos

países limitan el empleo de estos compuestos a zonas como bodegas de barcos y tiradero de basura. El ácido monofluoroacético, un derivado del fluoroacetato, es un agente tóxico presente en muchas plantas y vegetales de algunos países, como se señala en el cuadro 56-6.

Diversos investigadores han descubierto acumulaciones de fluoroacetato en forrajes y cereales cultivados en zonas con abundancia de fluoruros en la atmósfera. No ha sido fácil determinar la importancia toxicológica de estos descubrimientos. Otros acetatos halogenados, como monocloroacetato y monoyodoacetato, no inhiben la aconitasa como el 1080.

Toxicodinámica

El fluoroacetato no es particularmente tóxico, aunque puede reemplazar la acetil-CoA combinándose con el ácido oxaláctico en el ciclo de Krebs para formar ácido fluorocítrico. Posteriormente, éste inhibe la enzima aconitasa en el ciclo de Krebs, que queda bloqueado, con acumulación de ácido fluorocítrico. El resultado es que el animal experimenta pérdida de la respiración celular.

Toxicocinética

El fluoroacetato puede absorberse a través de la mucosa digestiva y respiratoria y de la piel erosionada, aunque no atraviesa la piel intacta.

Indicaciones y dosis

El compuesto 1080 se utiliza en concentración de 0.6% en cebos de cereales. Es muy eficaz como rodenticida (agente exterminador de roedores). Es sumamente tóxico y no detectable por los órganos de los sentidos. Además, el periodo que transcurre desde su ingestión hasta que actúa determina que sea mínima la desconfianza de los roedores hacia los cebos. Por desgracia no es selectivo, e incluso resulta más tóxico para animales domésticos y de compañía que para los roedores. Otra desventaja es la posibilidad de que se produzcan reacciones biológicas en cadena y los animales se envenenen al ingerir roedores o aves muertos.

Los mamíferos no primates pueden morir con dosis de 0.1 a 5.0 mg/kg. Los perros son bastante susceptibles y pueden morir con tan sólo 0.05 mg/kg; son envenenados con suma facilidad por VO. Ratas y ratones son más resistentes que perros, gatos y bovinos; son necesarios 5-8 mg/kg para provocarles envenenamiento. En el cuadro 56-7 se resume la toxicidad del fluoroacetato en diferentes especies.

Existe un periodo de latencia de 0.5-2 h después de la ingestión de fluoroacetato sódico hasta que comienzan los signos. Los efectos fisiológicos y clínicos son diferentes según la especie afectada. En general, los herbívoros presentan fallo cardiaco, mientras que los carnívoros padecen alteraciones intensas del SNC, como convulsiones, y otras como hipermotilidad gastrointestinal. En perros envenenados por 1080 se aprecia un periodo inicial de inquietud e hiperirritabilidad. El correteo sin objetivo progresa hasta carreras salvajes y frenéticas y ladridos; corren en línea recta hasta que encuentran un obstáculo. Parecen sufrir alucinaciones y dolor (ladridos y ansiedad). El vómito se aprecia entre las manifestaciones iniciales y es característica la eliminación repetida de heces y orina. El tenesmo prosigue incluso después de vaciados los intestinos y la vejiga. Las heces suelen ser blandas y pastosas. Se producen contracciones tónico-clónicas, opistótonos y manoteo. La temperatura corporal puede elevarse hasta 42°C. Tras una de estas contracciones el perro puede posicionarse en decúbito durante algún tiempo, como agotado. A medida que avanza la enfermedad, las contracciones van

Cuadro 56-6. Plantas que contienen ácido monofluoroacético y su país de origen

Planta	Localización
Dichapetalum cymosum	África del Sur
Dichapetalum toxicarum	África occidental
Acacia georginae	Australia
Gastrolobium grandiflolium	Australia
Oxylobium parviflorum	Australia
Palicourea margravii	Brasil

Cuadro 56-7. Toxicidad del fluoroacetato en diferentes especies

Especie	DL_{50} (mg/kg)	Vía
Seres humanos	0.7-2.1	Oral
Monos Rhesus	4	IV
Bovinos	0.39	Oral
Caballos	0.35-0.55	Oral
Cerdos	0.4-1	Oral
Gatos	0.2	IV
Coyotes	0.1	IV
Ratas grises	2.1-3	Oral
Ovejas	0.25-0.5	Oral
Perros	0.05-1	Oral
Palomas	4.24	Oral
Patos silvestres	10	Oral

siendo más débiles y frecuentes. Al final, el animal está semicomatoso y jadea para respirar. La muerte por fallo respiratorio se produce 2-12 h después de iniciados los signos. Los gatos pueden presentar signos similares a los del perro, aunque generalmente no manifiestan la acentuada excitación característica del perro. Arritmia cardiaca, hiperestesia y vocalización pueden ser bastante acentuadas.

En rumiantes y en otros herbívoros predominan los signos cardiacos. Se aprecia arritmia cardiaca intensa, pulso rápido y débil y finalmente fibrilación ventricular. Pueden descubrirse animales muertos sin ningún signo de defensa. Los animales vivos a veces se tambalean, tiemblan y caen. Llega a presentarse o no eliminación de heces y orina. Se producen contracciones convulsivas finales, aunque generalmente no son de un tipo tan violento como las apreciadas en carnívoros. Los caballos tiemblan y sudan profusamente; pueden parecer algo hipersensibles, aunque no hasta el grado extremo observado en el envenenamiento por estricnina. Los cerdos suelen presentar signos cardiacos y nerviosos de intensidad casi igual. Los animales que mueren envenenados por 1080 adquieren rápidamente la rigidez cadavérica, con extremidades rígidas en extensión.

Tratamiento de la intoxicación

El tratamiento de las convulsiones violentas es de suma importancia. Los barbitúricos se emplean con precaución porque pueden deprimir aún más el centro respiratorio. La dosis deber ser justamente la precisa para controlar las convulsiones violentas. Puede usarse gluconato de calcio en dosis de 4 a 10 ml de una solución al 10-20% como un medio adicional para controlar las convulsiones y combatir una posible hipocalcemia. Se recomienda el lavado gástrico con leche o agua de cal.

En forma experimental se ha logrado antagonizar en ratones el efecto negativo del fluorocitrato con la administración combinada de gluconato de calcio (130 mg/kg) y succinato de sodio (240 mg/kg). Este tratamiento fue eficaz si las dos soluciones se inyectaban en sitios separados o mezclados en la misma jeringa momentos antes, pero si la mezcla se realizaba 24 h antes el tratamiento no tenía éxito.

57 Reacciones adversas de los fármacos en medicina veterinaria

Este capítulo comprende:

Dipirona
Disopiramida
Dobutamida
Dopamina
Doxiciclina
Doxopram
Doxorrubicina
Doxorrubicina-5-fluorouracilo
Efedrina
Emetina
Enalapril
Enilconazol
Enfluorano
Enrofloxacina
Epinefrina (adrenalina)
Eritromicina
Escopolamina
Espironolactona
Esteroides anabólicos
Estreptomicina
Estrógenos
Etil-lactato
Etomidato
Etretinato
Febantel
Febendazol
Fenilbutazona
Fenitoína
Fenobarbital sódico
Fenoles
Fenoxibenzamida
Flucitosina
Fluoresceína sódica
Flumetrín
Fluorocortisona
Fluoroquinolonas
Fosfato de aluminio
Fosfatos (enemas)
Furazolidona
Furosemida
Gentamicina
Glucopirrolato
Glipizida
Glucocorticoides
Glucocorticoides de depósito
Glucocorticoides de administración IM e intraarticular
Glucocorticoides de administración oral
Glucocorticoides tópicos
Griseofulvina
Halotano
Hetacilina
Hexaclorofeno
Hidrocarburos clorados
Hidrocarburos organofosforados y carbamatos
Hidróxido de aluminio
Hidroxizina
Ibuprofeno
Idarrubicina
Idoxuridina
Imidacloprid
Imidazoles
Insulina
Isofluorano
Isopropamida
Isoproterenol
Isotretinoína
Itraconazol
Ivermectina
Kanamicina
Ketamina
Ketoconazol
Lemperona
Levamisol
Levamisol-niclosamida
Lidocaína
Lincomicina
Lincosamida
Litio, carbonato
Malatión
Marbofloxacina
Mebendazol
Medetomidina
Medroxiprogesterona
Megestrol
Meglumina de flunixina
Meperidina (petidina)
Metaescopolamina
Metimazol
Metoclopramida
Metoxifluorano
Metronidazol
Metotrexato
Miconazol
Midazolam
Minociclina
Mitoxantrona
Mitoxantrona-ciclofosfamida
Morfina
Moxalactam
Mupirocina
Naloxona, clorhidrato
Naproxeno
Neomicina
Neostigmina
Niclosamida
Nistatina
Nitrofuranos
Nitrofurantoína
Nitroscanato
Novobiocina
Oximorfona
Oxitocina
Penicilinas
Pentobarbital sódico
Peróxido de benzoílo
Piperazina
Piretroides
Piroxicam
Polihidroxidina
Polimixina B
Prazicuantel
Prednisona
Primidona
Progestágenos
Propiltiouracilo
Propofol
Promazina, clorhidrato
Propranolol
Propionilpromazina
Prostaglandina $F_{2\alpha}$
Ptalocianina de aluminio
Retinoides
Relajantes musculares (xilazina, propionilpromazina, diazepam)
Ribavirina
Rifampicina
Salicilamida
Selamectina
Sevofluorano
Subsalicilato de bismuto
Sulfonamidas
Sulfadiazina-trimetoprim
Sulfa-trimetoprim
Sulfisoxazol
Suramina
Teofilina
Terbutalina
Tetraciclinas
Tiacetarsamida
Tiamilal sódico
Tiletamina-zolazepam
Tilosina
Tiopental sódico
Triclosán
Trimetobenzamida
Vacuna de leucemia felina
Vacunas inactivadas
Valaciclovir
Verapamilo
Vidarabina
Vincristina
Xilazina
Xilazina-ketamina
Yodoformo
Yoduro de sodio
Yoduros
Zidovudina

- **Reacciones adversas en equinos**

Antibacterianos
Agonistas adrenérgicos α_2
Fenotiazínicos
Analgésicos no esteroideos
Analgésicos narcóticos
Anestésicos
Antiparasitarios
Corticosteroides
Antiarrítmicos cardiacos

- **Reacciones adversas en bovinos**

Antimicrobianos
Antiparasitarios
Anestésicos
Corticosteroides
Corticosteroides sintéticos
Antiinflamatorios no esteroideos
Vitaminas y electrólitos
Otros fármacos

Introducción

En farmacología, las reacciones adversas pueden deberse a una gran variedad de factores, como sobredosis de fármaco, farmacocinética de éste y susceptibilidad propia del individuo (especie, raza, edad, estado fisiológico, etc.). Así, una dosis de 40 mg/kg de primidona en perros para el control de crisis convulsivas puede dar lugar a somnolencia poco perceptible en algunos casos y muy notoria en otros, dependiendo de la toxicidad o la concentración plasmática; esto es, una susceptibilidad de raza. Otro ejemplo es el caso de la queratoconjuntivitis seca que se presenta en perros como respuesta de la aplicación de sulfonamidas. La reacción adversa no se debe a la dosis y no está relacionada con la farmacodinámica del fármaco, aunque parece existir una predisposición de los perros a este problema, y dentro de esta especie los Doberman son los más susceptibles.

Es difícil identificar reacciones adversas en animales debido a que por lo general el médico veterinario no informa en la bibliografía especializada un efecto adverso, y a que a veces no puede distinguir un efecto adverso de una yatrogenia. Por ejemplo, la aplicación de atropina a un paciente con insuficiencia mitral puede provocar edema pulmonar y la muerte. Si el médico no reconoce que ya existía la patología de base, tal vez decida *a priori* que la atropina puede inducir un efecto adverso con colapso cardiovascular.

Otro factor que dificulta la interpretación de una reacción como adversa es la presencia de otros fármacos; por ejemplo, la administración de un analgésico no esteroideo en un paciente que recibe un tratamiento diurético puede favorecer la presentación de daño renal grave, y el efecto será causado por la interacción y no por el daño del fármaco *per se*. Aun cuando se hayan contemplado los puntos anteriores, a menudo resulta difícil identificar una reacción como adversa.

Reacciones adversas en pequeñas especies

Considerando lo dicho en la introducción de este capítulo, y dado que en la medicina de pequeñas especies se utiliza una gran cantidad de fármacos de línea humana, se decidió incluir en este texto una revisión que presentara al clínico los principales efectos colaterales de esos medicamentos. Sin embargo, el lector podrá encontrar en las descripciones de cada fármaco en los capítulos correspondientes los efectos adversos más importantes encontrados a la fecha. Así mismo, debido a que los gatos son más susceptibles, se hará una mención especial en aquellos casos en que sea necesario. En el cuadro 57-1 se resume el tratamiento de las intoxicaciones en perros y gatos. En el cuadro 57-2 se presentan las interacciones medicamentosas indeseables en perros, y en el cuadro 57-3 se muestran algunas incompatibilidades medicamentosas en general.

Acepromazina

GATOS: comportamiento agresivo, demencia extrema, muerte súbita.

Acepromazina inyectable

Estreñimiento con el uso continuo, agresividad, depresión en la contracción miocárdica, hipotensión, colapso y prolongación de seudociesis. En la raza Boxer hay mayor predisposición a hipotensión y bradicardia. No debe usarse junto con adrenalina ya que provoca hipotensión por bloqueo de receptores alfa.

Acetaminofeno

El gato es más susceptible a este AINE; con dosis repetidas o sobredosis se presentan anemia, necrosis hepática, hematuria, cianosis, metahemoglobinemia, edema de cara y cojinetes, úlcera gástrica, vómito, depresión y en casos más graves la muerte del animal. Se ha informado depresión del SNC, por lo que debe considerársele un analgésico de empleo delicado.

Acetazolamida

Hiperventilación, polidipsia, prurito en cojinetes, anemia, leucopenia, trombocitopenia e hipercalciuria. Está contraindicada en enfermedad hepática, hipoadrenocorticismo, hiponatremia, hipocalcemia, acidosis hiperclorémica.

Acetilcisteína

Broncoespasmos y en algunas ocasiones vómito.

Aciclovir

GATOS: nefrotoxicosis, toxicosis de médula ósea.

Aciclovir sódico

Es común observar dolor ligero y sensación de ardor en el sitio de aplicación, insomnio, cefalea, calambres.

Ácido acetilsalicílico

Con el uso de este fármaco se observa malestar epigástrico, gastritis y secuestro sanguíneo; exacerba úlceras

Cuadro 57-1. Tratamiento específico de las intoxicaciones comunes en perros y gatos

Agente tóxico	Tratamiento específico
Organofosforados y carbamatos	Glucopirrolato: 0.01 mg/kg por vía IV o IM Sulfato de atropina: 0.2-2 mg/kg por vía IV (o 1/4 por vía IV; 3/4 por vía SC); repetir cada 10 min hasta la atropinización; después, cada 6-12 h en los casos más graves Pralidoxima: 25-50 mg/kg vía IM o IV; repetir al cabo de 1 h; después, cada 6 h durante 48 h
Estricnina, metaldehído	Diazepam: Perro: 1.5-2 mg/kg vía IV Gato: 2-3 mg/kg vía IP
Crimidina	Clorhidrato de piridoxina: 25-50 mg/kg vía IV o IM; repetir si las convulsiones reaparecen
Etilenglicol	Etanol: 1 ml/kg vía IV o IP: repetir si es necesario, a razón de 0.1-0.2 ml/kg cada 4-6 h Solución de etanol al 20% [o al 50% en la solución inyectable de cloruro de sodio al 0.9% (isotónica)] Solución preparada de etanol al 25% y glucosa al 4% con extractos hepáticos y bicarbonato de sodio Solución inyectable de bicarbonato de sodio al 4.5% (hipertónica): 6 mg/kg vía IV o IP Solución de Ringer con lactato y borogluconato de calcio, solución al 10%: 1-2 ml/kg vía IV
Arsénico	Dimercaprol: 3 mg/kg/qid/4 días vía IM; después, bid/10 días siguientes Tiosulfato de sodio: 30-50 mg/kg cada 6 h/3-4 días vía IV; después, 60-100 mg/kg por VO en solución al 10 o 20%
Anticoagulantes antagonistas de la vitamina K	Vitamina K_1: 5-10 mg/kg vía IV Después 2-3 mg/kg/día/8 a 10 días VO Fracción PPSB (centro de transfusión sanguínea): 0.2-1 ml/kg IV
Metahemoglobinizantes (cloratos, aminas aromáticas)	Azul de metileno (solución al 2% en glucosa isotónica): 10 mg/kg c8 h/24-48 h vía IV Ácido ascórbico (vitamina C): 5-10 mg/kg vía IV
Plomo	Calcitetracemato disódico: 50 mg/kg en solución glucosada
Cianuros	Tiosulfato de sodio (solución al 20%): 500 mg/kg vía IV Nitrito de sodio: 6 mg/kg vía IV (solución al 1%) + tiosulfato de sodio a 60 mg/kg vía IV
Agentes tóxicos corrosivos	Gel de aluminio por VO, de preferencia hidróxidos de aluminio y de magnesio

pépticas, gástricas y hemorrágicas, diarrea y vómito. También se ha informado la posibilidad de hipersensibilidad, salicilismo y aumento de la frecuencia respiratoria.

GATOS: depresión, vómito, aumento de frecuencia cardiaca, hipertermia, hemorragia gástrica, hepatopatía y/o eritrogénesis retardada, desbalances electrolíticos, coma y muerte.

Ácido acetohidroxámico

Según la dosis, puede haber anemia o trastornos en el metabolismo hepático de la bilirrubina y se informa que puede ser teratógeno.

Ácido ascórbico

Por VO induce náusea, vómito, diarrea. Por vía parenteral provoca dolor en el sitio de inyección. En ambos casos puede haber disuria, cristaluria (cálculos de oxalato de calcio, cistina y uratos) y espasmos abdominales.

Ácido nalidíxico

En pacientes con insuficiencia respiratoria causa bradicardia, náuseas, vómito, diarrea, dolor GI, mialgias, alergias, fotosensibilidad. Ocasionalmente ocurren problemas en el SNC, además de anemia hemolítica. Se

Cuadro 57-2. Principales interacciones medicamentosas indeseables de antibióticos en perros

Antibióticos	Asociaciones indeseables	Riesgos tóxicos
Aminoglucósidos	Antibióticos polipeptídicos	Aumento de la ototoxicosis, nefrotoxicosis, bloqueo neuromuscular
	Furosemida	Ototoxicosis, nefrotoxicosis
	Anestésicos generales Curares Agentes bloqueadores neuromusculares	Parálisis neuromuscular, apnea, disminución del gasto cardiaco
Tetraciclinas	Miorrelajantes	Bloqueo neuromuscular
Cloranfenicol	Barbitúricos Difenilhidantoína	Prolongación del tiempo de sueño Prolongación de la duración del efecto antiepiléptico o antipirético

informa que en algunos casos hay muerte con neutropenia a los 14 días de iniciado el tratamiento, con datos de necrosis hepática centrolobulillar, hemorragias, abscesos hepáticos y en otros tejidos.

ACTH

Su administración causa poliuria, polidipsia, cara de luna, pelo hirsuto, retención de agua y sal, edema, inquietud, hiperglucemia, letargo por debilidad, trastornos mentales, disfunción suprarrenal, síndrome de Cushing, hepatomegalia, diabetes mellitus y deformidad en cachorros.

Actinomicina D

Provoca estomatitis, proctitis, ulceración de mucosa oral y de TGI, erupciones en piel con alopecia, letargo, mialgia, epistaxis y depresión de médula ósea; puede producir atrofia de timo y bazo.

Albendazol

Anorexia, vómito, mareo y pelo hirsuto.

Gatos: toxicosis en médula ósea, pancitopenia, depresión, letargo, anorexia.

Cuadro 57-3. Principales incompatibilidades fisicoquímicas entre antibióticos o con otros principios activos en soluciones acuosas inyectables

Antibióticos	Incompatibilidad fisicoquímica
Ampicilina	Suero glucosado
Carbenicilina	Eritromicina, gentamicina, lincomicina, tetraciclina
Dehidroestreptomicina	Gluconato de calcio, bicarbonato de sodio, tilosina, sulfonamidas, heparina
Eritromicina	Sulfonamidas, tetraciclinas, vancomicina, vitamina B
Gentamicina	Sulfonamidas, cefalosporinas, carbenicilina
Kanamicina	Gluconato de calcio, bicarbonato de sodio
Lincomicina	Tilosina, sulfonamidas, heparina
Oxitetraciclina	Penicilinas
Polimixinas	Ampicilinas, eritromicina, penicilina G, polimixina B, solución de Ringer con lactato, bicarbonato de sodio, gluconato cálcico, tetraciclinas, prednisolona
Tetraciclina	Penicilinas, carbenicilina, cefalosporinas, eritromicina, tilosina, polimixina B, solución de Ringer con lactato, bicarbonato de sodio, soluciones con calcio, hidrocortisona, barbitúricos
Penicilina G	Oxitetraciclina, clortetraciclina, gentamicina, bicarbonato sódico, soluciones glucosadas, todas las soluciones ácidas
Sulfonamidas	Soluciones a base de calcio, toda solución ácida, soluciones glucosadas, acepromazina (maleato)

Albuterol

Su uso prolongado provoca temblor muscular y alteraciones nerviosas a los cinco a siete días de tratamiento; hay taquicardia, vómito y taquipnea. También se ha informado de aumento o descenso de la presión arterial, broncoespasmo, náusea con dificultad para vomitar, y dolor muscular; agrava la diabetes mellitus. Está contraindicado en problemas cardiovasculares, hipertensión, hipertiroidismo y diabetes mellitus.

Alcohol bencílico

Ataxia, hiperestesia, fasciculaciones en músculos de cabeza, cuello y orejas, depresión que aumenta en gravedad, coma, fallo respiratorio, convulsiones, muerte.

Alopurinol

Náusea, vómito, diarrea, pancreatitis, hepatopatía irreversible. Se mencionan pocos casos de depresión de médula ósea, leucopenia y trombocitopenia.

Altesín

Colapso cardiovascular e hipotensión en todos los casos por liberación de histamina mediada por el vehículo cremafor-L. Contraindicado en perros.

Alumbre

GATOS: reacciones cutáneas o abscesos en el sitio de inyección.

Aluminio, hidróxido

Cuando se emplea por periodos largos ocasiona estreñimiento, resorción ósea, hipercaliemia y debilidad muscular.

Amikacina

Dependiendo de la dosis puede causar nefrotoxicosis, neurotoxicosis y ototoxicosis tal vez acompañadas de hipersensibilidad. La nefrotoxicosis se puede presentar desde la tercera dosis.

GATOS: ototoxicosis.

Aminoglucósidos

Nefrotoxicosis, debilidad, toxicosis vestibular, parálisis respiratoria, depresión cardiovascular y en cachorros insuficiencia renal aguda. Dependiendo de la dosis, disminuye la presión sistémica arterial y del centro vasomotor. En la intoxicación crónica hay alteraciones en el aparato vestibular que se manifiestan cuando el animal es forzado a caminar por un borde estrecho; el efecto tóxico neuromuscular implica postura anormal, marcha con ataxia que se manifiesta primero en los miembros posteriores y después en los anteriores y que avanza a nistagmo rotacional. Inicialmente estos signos desaparecen al retirar el tratamiento, con lo que se recupera la función vestibular lentamente; esto ocurre principalmente en los tratamientos para cistitis con administración elevada de aminoglucósidos durante 14 días. No deben administrarse en el posparto, porque provocan eliminación urinaria de calcio.

GATOS: nefrotoxicosis.

Aminofilina (teofilina)

Vómito, anorexia, polifagia, diarrea, polidipsia, poliuria, hiperglucemia, alteraciones nerviosas y de la conducta.

Aminotriptilina

GATOS: somnolencia, aumento de peso, disminución de la salud del pelaje, cálculos en vías urinarias y sedación pasajera.

Amitraz

Principalmente se presentan ataxia, depresión, sedación, prurito, fiebre ondulante, vómito, diarrea y en ocasiones bradicardia. Las dosis elevadas son letales. No debe usarse en animales menores de cuatro meses.

GATOS: anorexia, disminución de la sed, heces semilíquidas, bradicardia, bradipnea, hiperglucemia.

Amonio, cloruro

Náusea y vómito; la aplicación IV de dosis elevadas causa acidosis, hiperventilación, arritmias, depresión, estupor y coma. Está contraindicado en enfermedad hepática e insuficiencia renal y en la gestación, debido a que causa acidosis fetal.

Amoxicilina

GATOS: irritación cutánea, vómito, edema facial.

Amoxicilina-ácido clavulánico

Ocasionalmente choque anafiláctico, alteraciones GI incluyendo vómito; raras veces faringitis y superinfecciones.

Más comúnmente reacciones alérgicas, diarrea, náusea y alteraciones hematológicas. Aunque se diagnostica poco, puede inducir colitis seudomembranosa y urticaria.

GATOS: hipersensibilidad, anafilaxia, prurito facial, problemas gastrointestinales, anorexia, depresión y paniculitis con la aplicación subcutánea.

Ampicilina

Puede inducir en contadas ocasiones reacciones alérgicas incluyendo anafilaxia, nefritis aguda, colitis seudomembranosa con diarrea, superinfecciones y urticaria.

GATOS: erupciones maculopapulares, epidermólisis necrosante y prurito multifocal; puede inducir pénfigo foliáceo.

Ampicilina-ácido clavulánico

GATOS: hipersensibilidad, anafilaxia y prurito facial.

Anfotericina B

Daño renal (aumento en las concentraciones sanguíneas de urea y creatinina), decremento de la filtración glomerular; anorexia, náusea, vómito, fiebre, flebitis en el sitio de aplicación, emesis, hematuria, anemia normocítica normocrómica, anemia hemolítica, arritmia cardiaca, proteinuria, dolor muscular y articular, visión borrosa, vértigo, ocasionalmente convulsiones y degeneración reversible de túbulos renales. Todos estos efectos pueden presentarse aun con dosis terapéuticas.

GATOS: daño y disfunción renales.

Antihistamínicos

GATOS: vómito, diarrea, hiperexcitabilidad, inhibición de la lactación, retención urinaria, dilatación pupilar, taquicardia; pueden cruzar la placenta en concentraciones suficientemente altas para afectar al feto; se secretan en la leche.

Antisépticos urinarios con azul de metileno

GATOS: anemia aguda con cuerpos de Heinz, hemólisis intravascular, metahemoglobinemia, palidez, ictericia, disnea, signos de depresión, diarrea, anorexia, aparición de eritrocitos nucleados y gránulos basofílicos.

Apomorfina, clorhidrato

Descenso de la frecuencia respiratoria, sedación y vómito prolongado. No se dispone de este fármaco en la mayoría de los países.

Apracionida

GATOS: miosis a concentración de 0.5%, disminución significativa de la frecuencia cardiaca, vómito.

Asparaginasa

Hipersensibilidad inmediata con prurito, vómito, diarrea, disnea, hipotensión, colapso, pancreatitis hemorrágica e hipersensibilidad en piel. Debe usarse con precaución en pacientes con enfermedad hepática, diabetes mellitus, infecciones o cálculos de urato.

Atenolol

Náusea, vómito, diarrea, bradicardia, síncope respiratorio, insuficiencia cardiaca congestiva, conducción auriculoventricular anormal. Está contraindicado en animales con función renal comprometida o con antecedentes de insuficiencia cardiaca congestiva.

Atropina

Sequedad de hocico y garganta, disfagia, estreñimiento, taquicardia, fotofobia, problemas de visión, depresión, parálisis, broncodilatación, excitación, convulsiones y aumento de la presión arterial. Con dosis altas induce contracción ventricular prematura, incontinencia y vómito. Contraindicada en animales con glaucoma, íleo paralítico o en pacientes que padecen adherencias en cristalino y córnea.

GATOS: su uso prolongado afecta la función mucociliar.

Aurotioglucosa

GATOS: proteinuria, supresión de médula ósea, trombocitopenia, anemia aplásica, erupciones cutáneas, epidermólisis necrosante, hepatotoxicosis, eosinofilia y reacciones cutáneas de eritema multiforme.

Azaperona

GATOS: tiempo de recuperación prolongado, profundización inadecuada.

Azatioprina

GATOS: reacciones adversas idiosincrásicas, leucopenia y trombocitopenia graves y letales, mielotoxicosis con hipoplasia granulocítica, hepatotoxicosis, vómito, paniculitis, hipersensibilidad, alopecia e irritación cutánea.

Azidotimidina

GATOS: disminución de recuento rojo, paquete celular y hemoglobina, anemia.

Barbitúricos

Irritación al aplicarse por vía IM o SC, incluso con necrosis de tejidos circundantes. A nivel sistémico causa hipotermia, midriasis, hipoxia, piel fría y cianótica, paro respiratorio abrupto, paro cardiaco, obstrucción mecánica al paso de aire principalmente en braquicefálicos, congestión de cerebro y meninges, hemorragia perivascular y edema.

Benzimidazoles

Hepatitis aguda, vómito, leucopenia y anemia con dosis elevadas.

Benzocaínas

GATOS: metahemoglobinemia; aplicadas en laringe produce edema y fallo respiratorio.

Benzodiazepinas

GATOS: dependencia fisiológica y conductual, contraindicadas en pacientes agresivos.

Betametasona

Insuficiencia cardiaca congestiva, diabetes mellitus, enfermedades renales, anormalidad espermática, aumento de los valores de testosterona en suero, acné, agravamiento de la foliculitis, dermatitis, edema, hipertensión, pelo hirsuto, piel delgada, cara edematizada, fragilidad capilar, supresión de ACTH, insuficiencia corticosuprarrenal, anorexia, náuseas, vómito, sangrado GI, letargo, cefalea, fiebre, dolor, cambio de conducta y raramente osteoporosis.

Betanecol

GATOS: vómito, salivación, diarrea; posibles reacciones adversas letales por vía parenteral.

Bicarbonato de sodio

Produce alcalosis, hipernatremia, cálculos urinarios y puede provocar paro cardiaco. Cuando se administra VO hay distensión gástrica por gas.

Bisfosfato de amonio

GATOS: diarrea, hiperfosfatemia, hipocalcemia, acidosis metabólica y metahemoglobinemia.

Bismuto, subsalicilato

Impactación fecal. En dosis elevada puede inducir salicilosis.

Bleomicina

En casos agudos se presentan náusea, vómito, fiebre, anafilaxia y otras reacciones alérgicas. Como toxicosis subcrónica lo más común es encontrar neumonitis, fibrosis pulmonar, urticaria y estomatitis.

Bunamidina

GATOS: hipersalivación, edema pulmonar, convulsiones, muerte súbita.

Buprenorfina

GATOS: midriasis, excitación.

Buspirona

GATOS: agitación, aumento del apetito, sedación, aumento de la agresión, vómito, taquicardia, aumento del comportamiento afectivo hacia las personas y somnolencia.

Butirofenonas (haloperidol, droperidol, azaperona)

Depresión del SNC, somnolencia, hipersalivación aun con dosis terapéuticas.

GATOS: no deben utilizarse en gatos.

Butorfanol

Sedación, anorexia, náusea, defecación inicial, estreñimiento y marcada depresión cardiopulmonar.

Calcio, gluconato

Con la administración IV produce hipercaliemia, vómito, dolor abdominal, hiperazoemia y pancreatitis aguda; se informa que es cardiotóxico. Contraindicado en anima-

les con cálculos renales, fibrilación ventricular e hipercaliemia.

Caolín-pectina

Estreñimiento en pacientes deshidratados.

Captopril

Dependiendo de la dosis puede provocar hipotensión, anorexia, vómito y diarrea.

Gatos: anorexia, hipotensión.

Carbamizol

Gatos: vómito, anorexia, anormalidades hematológicas leves y transitorias, descensos significativos de alanina-aminotransferasa y fosfatasa alcalina.

Carbenicilina

Hipersensibilidad, anafilaxia, flebitis, anemia, trombocitopenia, leucopenia, neutropenia, eosinofilia; puede aumentar los valores de ALT y AST; convulsiones, nefritis intersticial aguda y alteraciones hepáticas.

Carbón activado

Vómito por ingestión rápida a altas dosis, estreñimiento y diarrea.

Carboplatino

Gatos: inmunosupresión.

Carprofeno

Gatos: perforación duodenal con uso continuo.

Cefalexina

Gatos: vómito, diarrea, fiebre, erupciones maculopapulares, reacciones idénticas al pénfigo foliáceo, eritema multiforme, eritema multiforme mayor y epidermólisis necrosante.

Cefaloridina

Gatos: epidermólisis necrosante.

Cefoperazona

Gatos: hipoprotrombinemia, disfunción plaquetaria y mayor tiempo de sangrado.

Ceftriaxona

Gatos: hipoprotrombinemia, disfunción plaquetaria y mayor tiempo de sangrado.

Champú de alquitrán de hulla

Gatos: posible toxicosis.

Ciclofosfamida

Gatos: dismielopoyesis, cistitis hemorrágica, irritación de la mucosa de la vejiga con necrosis del músculo liso, cistitis crónica, fibrosis de la vejiga, hematuria con coágulos sanguíneos, dificultad para orinar.

Cimetidina

Gatos: reacciones cutáneas idénticas al pénfigo foliáceo.

Ciproheptadina

Gatos: polifagia, sedación, mayor comportamiento afectivo, vómito, aumento en vocalizaciones, inquietud, irritabilidad y descenso de la concentración de testosterona.

Cisplatino

Gatos: dependiendo de la dosis puede causar disnea, muerte por edema pulmonar, hidrotórax grave, edema del mediastino y daños pulmonares.

Citioato

Gatos: nerviosismo, automutilación, prurito excesivo.

Clemastina

Gatos: reacciones cutáneas con áreas focales o multifocales de inflamación, ampollas y necrosis.

Clindamicina

Gatos: salivación abundante, alteración de la microflora gastrointestinal y diarrea.

Clofazimina

Gatos: decoloración de secreciones corporales; afecta las defensas fagocíticas, humorales y celulares del sistema inmunitario.

Clomipramina

Gatos: retención urinaria, hipotensión y sedación.

Clorambucilo

Gatos: anorexia leve, mielosupresión leve.

Cloranfenicol

Por VO hay depresión general, anorexia, vómito y diarrea. Puede haber depresión de médula ósea reversible, anemia, trombocitopenia y leucopenia, pero estos efectos son poco comunes en perros y más frecuentes en seres humanos. También hay informes de que induce hígado graso o pérdida de peso, disminución de la eritropoyesis, de la actividad mitótica y de la granulocitosis. Se informa de casos de menor producción de vitamina K_3, inhibición de la actividad microsómica enzimática que provoca aumento del tiempo de anestesia con pentobarbital y bloqueo del metabolismo enzimático de hígado que afecta diversos fármacos.

Gatos: depresión, anorexia, salivación, vómito, diarrea, anemia reversible y pancitopenia.

Clordano

Gatos: hipertialismo, enteritis, convulsiones tonicoclónicas.

Clorhexidina

En caso de ingestión accidental se ha informado de hemólisis, hemoglobinemia y hemoglobinuria.

Gatos: irritación, ulceración corneal.

Clorotiazida

Hipocalcemia, vómito, diarrea, toxicosis hematológica, hiperglucemia, poliuria e hipersensibilidad en la piel.

Clorpromazina

Con el uso crónico hay estreñimiento y puede desarrollarse ictericia. En ocasiones hay un efecto paradójico de agresión; la sobredosis induce hipotensión, colapso y convulsiones epileptiformes.

Gatos: signos extrapiramidales como temblores, rigidez muscular, incapacidad para mantenerse erguido (a dosis altas), letargo, diarrea, pérdida de tono del esfínter anal.

Cloruro de amonio

Gatos: desbalances minerales de calcio y fósforo. Arritmias y depresión del SNC con dosis altas.

Clotrimazol

Principalmente causa irritación con el uso local y enfisema con el uso subcutáneo.

Cortisona, acetato

En uso prolongado puede causar retención de sodio, pérdida de potasio, hiperglucemia e inmunodepresión.

D-Limonero

Gatos: ataxia, hipersalivación, temblores musculares, epidermólisis.

DL-Metionina

Gatos: anemia hemolítica con cuerpos de Heinz, metahemoglobinemia y vómito.

Dapsona

Hepatotoxicosis, anemia, neutropenia, trombocitopenia, daños GI y reacciones cutáneas.

Gatos: afecta las defensas fagocíticas, humorales y celulares del sistema inmunitario.

Desoxicorticosterona

Hipocalcemia, hiponatremia, dolor muscular e hipotensión.

Desfluorano

Gatos: depresión dependiente de la dosis de la función miocárdica.

Detergentes catiónicos

Gatos: en caso de ingestión: quemaduras corrosivas en boca, faringe y esófago, depresión, hipersalivación, vómito, hematemesis, debilidad, fasciculaciones musculares, convulsiones, choque, coma.

Detomidina

Bloqueo cardiaco principalmente en perros con defectos previos de conducción.

Detomidina-ketamina

GATOS: vómito y salivación excesiva.

Diazepam

Sedación y ataxia inicial que avanza a excitación y agresión; aumento de apetito, acidosis e hipertermia.

GATOS: hipotensión, arritmias cardiacas, sedación excesiva, hepatotoxicosis, ataxia, agitación, excitabilidad, debilidad, incremento del apetito, marcha tambaleante de resolución espontánea, posible aumento de la conducta depredadora, letargo, anorexia, emaciación, necrosis hepática, proliferación e hiperplasia de ductos biliares, inflamación supurativa intraductal.

Diclorfenamida

Sedación, depresión, afección de médula ósea, disuria, poliuria, cristaluria, hipocalcemia, hiponatremia, hiperglucemia, insuficiencia hepática, urticaria cutánea e hipersensibilidad de tipo I. Contraindicado en enfermedad hepática y obstructiva pulmonar, insuficiencia renal o corticosuprarrenal o acidosis hiperclorémica.

Diclorvos

GATOS: vómito, hipersalivación, aprensión, heces líquidas, reacciones por contacto, dermatitis cervical, depresión, incoordinación y ataxia.

Dietilestilbestrol

Causa trombocitopenia dos semanas después de iniciado el tratamiento con estrógenos, leucocitosis, anemia, feminización, metaplasma escamosa y proliferación neuromuscular en la próstata que predispone a estasis de líquidos e infección.

Dietilcarbamazina

Ocasionalmente provoca vómito, diarrea, disminución en el recuento espermático, hipersensibilidad, anafilaxia y muerte. Se le asocia a enfermedad hepática, por lo que no se debe emplear en caso de que ésta se manifieste o cuando el paciente tenga antecedentes.

Difenhidramina

GATOS: hiperexcitabilidad.

Difenoxilato, HCl

Estreñimiento, meteorismo y sedación.

Digitoxina

Anorexia, vómito, diarrea, bloqueo auriculoventricular, ectopia y taquicardia; mayor predisposición en pacientes que presentan hipocalcemia e hiponatremia.

Digoxina

Vómito, anorexia, letargo, diarrea, depresión, ataxia, arritmia, hipocalcemia y decremento de la filtración glomerular; se encuentra mayor predisposición en doberman pinscher con dilatación cardiaca.

GATOS: pueden presentarse reacciones adversas por interacción con furosemida y aspirina (vómito, anorexia, diarrea, arritmias cardiacas).

Dihidroestreptomicina

GATOS: daño vestibular, pérdida permanente de la audición.

Dimetilsulfóxido

En aplicación tópica causa eritema, edema, prurito; la administración IV causa sedación, hematuria, convulsiones, coma, disnea, edema pulmonar, hemólisis, inflamación intravascular, trombosis local y anemia hemolítica irreversible. Es teratógeno en el primer tercio de la gestación.

GATOS: hemólisis con hemoglobinuria, metahemoglobinuria.

Diltiazem

A altas dosis VO provoca bradicardia, hipotensión, depresión y hasta insuficiencia cardiaca.

GATOS: prurito generalizado.

Dipirona

Sedación e irritación; en tratamientos prolongados agranulocitosis, leucopenia, náusea, vómito, urticaria cutánea, dolor en el sitio de inyección, anemia hemolítica, temblor muscular y hemorragia.

GATOS: gastritis irritativa.

Disopiramida

Vómito, retención urinaria, glaucoma, depresión y taquicardia ventricular multiforme.

Dobutamida

Taquicardia, arritmia ventricular y aumento de cualquier condición ventricular. Contraindicada en animales con estenosis aórtica.

GATOS: vómito, convulsiones.

Dopamina

Náusea, disnea, taquicardia, hipertensión y ectopia ventricular; puede haber necrosis de tejidos.

Doxiciclina

GATOS: pénfigo foliáceo.

Doxopram

Tos, disnea y laringoespasmos, temblor, lagrimeo, salivación, ocasionalmente vómito, diarrea y rigidez de miembros.

Doxorrubicina

Toxicosis aguda manifestada por prurito, eritema y ocasionalmente colapso agudo; toxicosis media manifestada por mielosupresión, anorexia, vómito y disminución de peso. Puede haber toxicosis crónica que se manifiesta por arritmias cardiacas, alopecia y cardiomiopatía congestiva.

GATOS: neutropenia, poiquilocitosis, trombocitopenia leve, anorexia, vómito, diarrea, pérdida de peso e hiperazoemia leve.

Doxorrubicina-5-fluorouracilo

GATOS: alopecia, hiperpigmentación, anorexia, pérdida de peso, vómito, diarrea esporádica, cardiomiopatía con vacuolización y miocitólisis y fallo renal por hiperazoemia.

Efedrina

Taquicardia, hipertensión, temblor, inquietud, hiperexcitabilidad, ansiedad y retención urinaria. Ocasionalmente la aplicación local produce irritación en la piel, quemaduras, prurito y eritema.

Emetina

GATOS: puede causar la muerte.

Enalapril

Hipotensión, anorexia, vómito, diarrea, taquicardia e hipercalcemia.

Enilconazol

Raramente se observa estornudo y anorexia, lesión del cartílago en cachorros.

Enfluorano

Taquicardia, depresión respiratoria, apnea, hipotermia y disfunción renal irreversible; los perros de raza beagle son los más sensibles. Descargas eléctricas epileptiformes en el SNC son la causa de paroxismos tónicos y temblores musculares.

GATOS: patrones electroencefalográficos sugerentes de irritabilidad cortical y convulsiones tonicoclónicas.

Enrofloxacina

Riesgo de cristaluria, reacciones de hipersensibilidad; en anestesiados produce liberación de histamina y choque; con sobredosis causa vómito, anorexia y en cachorros hay deformación de cartílagos articulares y debilidad muscular.

GATOS: daños en cartílagos juveniles, áreas circunscritas de edema y necrosis, ulceración de la piel perineal y escrotal, reacciones inflamatorias asépticas en el sitio de aplicación y tumefacciones y ceguera aguda.

Epinefrina (adrenalina)

Ansiedad, excitabilidad, vómito, hipertensión y arritmia. Los preparados tópicos pueden producir irritación local, hiperemia conjuntival y blefarospasmos.

GATOS: no debe usarse en gatos con enfermedad del miocardio.

Eritromicina

La administración oral provoca náusea, vómito, diarrea; hay riesgo de colestasis y hepatotoxicosis; la administración parenteral produce irritación en el sitio de aplicación.

GATOS: trastornos gastrointestinales, colitis seudomembranosa.

Escopolamina

GATOS: cambios de comportamiento.

Espironolactona

Desbalance electrolítico, deshidratación, hiponatremia, ataxia, urticaria cutánea e hirsutismo; cancerígeno, alteraciones en el ciclo estrual, ginecomastia e impotencia. Vómito, anorexia, letargo y ataxia. Contraindicado en hipercalcemia, anemia e insuficiencia renal.

Esteroides anabólicos

Comprometen las funciones hepáticas y renales, interfieren en el ciclo reproductivo, hay masculinización fetal, disminuyen la espermatogénesis; hay cierre del crecimiento óseo prematuro y causan dolores osteoartríticos, principalmente en cachorros. Promueven la retención de agua, son hepatotóxicos con dosis elevadas y administración crónica. Si se aplican durante el desarrollo se les asocia con adenoma perineal, hernia perineal y prostatomegalia.

Estreptomicina

GATOS: daño vestibular, bloqueo neuromuscular, fallo respiratorio, ataxia, alteraciones de marcha y postura, desaparición de nistagmo.

Estrógenos

Puede manifestarse toxicosis a cualquier dosis; con altas dosis se informa anemia aplásica y en tratamientos por largos periodos hay toxicosis eritropoyética.

Etil-lactato

GATOS: lesiones similares a las producidas por peróxido de benzoílo.

Etomidato

GATOS: interfiere en esteroidogénesis o síntesis de cortisol; causa dolor y hemólisis en el sitio de inyección.

Etretinato

GATOS: posible teratogenicidad.

Febantel

Disminuye el recuento de glóbulos rojos y la hemoglobina.

Febendazol

Vómito y diarrea.

GATOS: vasculitis, úlceras circunscritas en cuello y cruz, pérdida de peso, neutropenia, aturdimiento, mielosupresión, aborto, teratogenicidad, anorexia, depresión, ataxia, vómito y diarrea.

Fenilbutazona

Excitación, postración, irritación GI, vómito, úlceras gástricas, trombocitopenia, leucopenia, anemia no regenerativa y muerte. Dependiendo de la dosis hay hemorragias graves, insuficiencia renal y estasis biliar.

GATOS: inhibe la hematopoyesis en la médula ósea; causa ulceración del tubo gastrointestinal, cambios degenerativos en riñones, degeneración de hepatocitos, enteritis catarral y leucocitosis.

Fenitoína

Teratógeno, incoordinación y sobredosis ocasional, polifagia, poliuria, polidipsia; inhibe ADH e insulina.

GATOS: sedación, ataxia, anorexia, atrofia dérmica reversible, fragilidad cutánea y alopecia.

Fenobarbital sódico

Paro respiratorio e hipoxia a altas dosis; poliuria o polifagia por inhibición de la ADH, además de fatiga y ataxia.

GATOS: coagulación intravascular.

Fenoles

GATOS: los gatos son altamente sensibles por su incapacidad de conjugarlos con ácido glucurónico.

Fenoxibenzamida

GATOS: hipotensión; debe evitarse en pacientes con enfermedad cardiaca.

Flucitosina

No se ha informado un efecto nefrotóxico como tal, pero debe emplearse con precaución en pacientes con insuficiencia renal unilateral. Leucopenia, trombocitopenia, hepatotoxicosis, erupciones cutáneas, urticaria, náusea, dolor abdominal y posible teratogenicidad.

Fluoresceína sódica

Gatos: reacción anafiláctica.

Flumetrín

Gatos: hipersensibilidad.

Fluorocortisona

Retención de sodio, edema e hipertensión, hipocalcemia y debilidad muscular.

Fluoroquinolonas

Raramente se presenta vómito, diarrea; a altas dosis son nefrotóxicas. Causan cristaluria, depósitos de cristales en túbulos renales y erosión del cartílago.

Fosfato de aluminio

Gatos: reacciones cutáneas o abscesos en el sitio de inyección.

Fosfatos (enemas)

Gatos: contraindicados en esta especie; causan hipocalcemia, hipernatremia, hiperfosfatemia letal, depresión profunda, colapso, vómito violento, hipersalivación, taquicardia, cianosis, hipotermia, fasciculaciones musculares, tetania, alteraciones graves del SNC, hiperglucemia, hiperosmolaridad, acidosis metabólica.

Furazolidona

Hipotensión, urticaria, emesis, diarrea, fiebre, alteraciones nerviosas y daño testicular con su uso crónico.

Furosemida

Deshidratación, hipocaliemia, hiponatremia, alcalosis e hipocloremia. Está contraindicada en pacientes con anuria o con enfermedad renal progresiva ya que incrementa la hiperazoemia.

Gatos: ototoxicosis.

Gentamicina

Toxicosis renal con mayor predisposición cuando hay deshidratación, fiebre, alteraciones renales, hipocaliemia; alteraciones hepáticas (al combinarla con diuréticos y/o analgésicos) y sepsis.

Gatos: hiperazoemia, necrosis tubular y prurito multifocal.

Glucopirrolato

Gatos: su uso prolongado afecta la función mucociliar.

Glipizida

Gatos: vómito, hipoglucemia, incremento de actividad de enzimas hepáticas en suero, anorexia e ictericia.

Glucocorticoides

En exceso causan poliuria, polidipsia, polifagia, dolor, letargo y alopecia simétrica bilateral, disminución de peso, anorexia y diarrea. Los corticosteroides provocan gastroenteritis hemorrágica, pancreatitis y hepatopatía; en casos de yatrogenia causa hiperadrenocorticismo con el uso prolongado; mayor incidencia de osteoporosis en perros geriatras, malformación de genitales y paladar hendido, parto prematuro, distocia, muerte fetal, retención de placenta y metritis si se usa durante el primer tercio de la gestación. Contraindicado en infecciones de origen bacteriano ya sean agudas o crónicas por que enmascara los signos; uso precavido en caso de diabetes mellitus, insuficiencia cardiaca congestiva y enfermedad renal.

Gatos: polidipsia, poliuria, polifagia, tendencia al aumento de peso, depresión, diarrea, diabetes.

Glucocorticoides de depósito

Gatos: inflamación localizada de la piel.

Glucocorticoides de administración IM e intraarticular

Gatos: prolongan la supresión del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenales, reacciones cutáneas en el sitio de inyección.

Glucocorticoides de administración oral

Gatos: cualquier dosis oral absorbida sistémicamente suprime el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenales.

Glucocorticoides tópicos

GATOS: pueden causar reacciones adversas sistémicas como supresión del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenales y hepatopatía.

Griseofulvina

Diarrea, náusea cuando se administra en grandes dosis y toxicosis leve cuando se utiliza por periodos mayores de 10 días en dosis repetidas; alergias, edema, dermatitis exfoliativa, leucopenia, poliuria, fotosensibilidad y ocasionalmente ginecomastia, hiperpigmentación circular en los genitales externos; inhibe la espermatogénesis, es teratógena, y causa malformaciones musculares en cachorros durante el primer tercio de la gestación.

GATOS: mielosupresión, angiedema, pirexia, trastornos intestinales, anemia, neutropenia, depresión, anorexia, prurito, vómito, diarrea, actividad aumentada de enzimas hepáticas, anormalidades neurológicas, ataxia, erupciones maculopapulares, eritema multiforme, epidermólisis necrosante, midriasis bilateral, soplo sistólico de grados II a IV, múltiples áreas alopécicas, pancitopenia, glucosuria, bilirrubinuria, hipoplasia de células precursoras de médula ósea, neutropenia, panleucopenia, linfopenia, toxicosis hepática y efectos teratógenos.

Halotano

Hipotensión, necrosis hepática, fiebre, ictericia o signos de disfunción renal, fibrilación ventricular letal.

GATOS: depresión cardiovascular y respiratoria significativa y arritmias.

Hetacilina

GATOS: epidermólisis necrosante, necrosis multifocal, alopecia.

Hexaclorofeno

GATOS: vómito, depresión, ataxia, hiperreflejo patelar que puede avanzar a hiporreflexia, anuria y parálisis flácida.

Hidrocarburos clorados

GATOS: aprensión, irritabilidad, hiperestesia, sialorrea, convulsiones y muerte.

Hidrocarburos organofosforados y carbamatos

GATOS: ptialismo, lagrimeo, sudación, secreción nasal, miosis, disnea, vómito, diarrea, poliuria, fasciculación, debilidad, parálisis, degeneración axonal, nerviosismo, miedo, ataxia, convulsiones, coma, insuficiencia respiratoria, paro cardiaco y muerte.

Hidróxido de aluminio

GATOS: reacciones cutáneas o abscesos en el sitio de inyección.

Hidroxizina

GATOS: hiperexcitabilidad.

Ibuprofeno

Dependiendo de la dosis causa irritación GI, hemorragias, daño renal y hepático.

GATOS: efectos adversos gastrointestinales, taquipnea.

Idarrubicina

GATOS: anorexia, vómito, leucopenia, posiblemente cardiotóxica.

Idoxuridina

GATOS: irritación o úlceras corneales con uso tópico prolongado, hepatotoxicosis y reacciones por contacto.

Imidacloprid

GATOS: quemaduras cáusticas, irritación en el sitio de aplicación.

Imidazoles

Eritema, prurito, urticaria, edema, vómito, ataxia, temblor, recumbencia lateral, convulsiones, debilidad, trastornos hepáticos y renales.

Insulina

Hipoglucemia cuando se emplea en dosis mayores de las terapéuticas, dolor, ataques, arritmia, coma y muerte.

Isofluorano

Depresión respiratoria, hipotensión, arritmia, estreñimiento e incontinencia urinaria; se informa depresión

cardiovascular, hipoxia, hipotermia; mayor sensibilidad en perros Husky siberianos.

GATOS: depresión cardiovascular y respiratoria significativa.

Isopropamida

Taquicardia, sequedad de membranas, midriasis, estreñimiento e incontinencia urinaria.

Isoproterenol

Vómito, excitación nerviosa, dolor, taquicardia; es arritmógeno.

GATOS: reacciones adversas en gatos con enfermedad del miocardio.

Isotretinoína

GATOS: eritema, costras perioculares, epífora, blefarospasmo, diarrea, posible teratogenicidad.

Itraconazol

GATOS: anorexia, vómito.

Ivermectina

Midriasis, temblor, ataxia, ceguera, midriasis, edema transitorio en retina, fasciculaciones musculares localizadas e hipermetría; se informa que los perros Collies son más sensibles, no es común que sea letal.

GATOS: ataxia, comportamiento anormal, temblores, marcha en círculo, midriasis, letargo, debilidad, coma, incoordinación motora, hiperestesia, hipercinesia, midriasis, protusión del tercer párpado, trastornos del apetito, dificultad para alimentarse, reacciones cutáneas en el sitio de inyección subcutánea.

Kanamicina

Deterioro de la función vestibular con daño irreversible en caso de dosis excesivas y prolongadas; disminución de peso, ototoxicosis, nefrotoxicosis, hidratación pobre, hipotensión y bradicardia.

Ketamina

Dolor en el sitio de inyección, aumento del tono muscular o bien posible relajación; a altas dosis causa depresión respiratoria, vómito, vocalización, disnea, espasmos, temblor muscular, opistótonos y paro cardiaco. En poodle gigante puede provocar problemas respiratorios o circulatorios, edema pulmonar; muerte a los dos días cuando se combina con dosis elevadas de xilazina.

GATOS: sedación profunda y prolongada, hipotensión, coagulación intravascular diseminada, esteatosis hepática y convulsiones.

Ketoconazol

Náusea, vómito, anorexia, diarrea, ictericia, efectos GI, depresión, momificación fetal, disminución de la libido e impotencia.

GATOS: vómito, debilidad, aumento del apetito, pelaje seco y pérdida de peso.

Lemperona

GATOS: cambios conductuales aberrantes.

Levamisol

Vómito, diarrea, anorexia, salivación, agranulocitosis, depresión, dolor, temblor muscular y agitación. Dependiendo de la dosis puede causar depresión y hasta la muerte.

GATOS: signos de intoxicación comparables a los provocados por plaguicidas inhibidores de la colinesterasa, hipersalivación, excitación, midriasis, vómito.

Levamisol-niclosamida

GATOS: vómito, salivación profusa.

Lidocaína

Somnolencia, vómito, nistagmo, ataques, excitación, hipotensión, aumento de la contracción auriculoventricular y arritmia.

GATOS: depresión miocárdica, toxicosis del SNC, posible empeoramiento del bloqueo AV de primer y segundo grados, bloqueo de la automaticidad ventricular en pacientes de tercer grado, paro sinusal con bolo endovenoso.

Lincomicina

Vómito, melena y dolor.

Lincosamida

Los signos de toxicosis van desde diarrea hasta muerte.

Litio, carbonato

Gatos: dosis elevadas se han asociado a disminución del número de neutrófilos segmentados circulantes y linfocitos, disminución de la densidad relativa de la orina, cambios de comportamiento, vocalizaciones, anorexia, vómito, diarrea, hiperexcitabilidad y temblores musculares.

Malatión

Gatos: salivación, vómito, diarrea, secreción bronquial excesiva, fasciculaciones musculares, debilidad muscular y paro respiratorio.

Marbofloxacina

Gatos: vómito, diarrea.

Mebendazol

Su simple uso provoca vómito, diarrea y hepatotoxicosis. No administrar durante enfermedad hepática o indicios de ella.

Medetomidina

Gatos: disminución de la frecuencia cardiaca, depresión respiratoria.

Medroxiprogesterona

Gatos: alopecia local, atrofia cutánea con aplicación subcutánea.

Megestrol

Gatos: supresión corticosuprarrenal, cambios en el tejido mamario, diabetes mellitus, piometra, cambios de comportamiento, supresión de la espermatogénesis, poliuria, polidipsia, aumento en el olor de la orina, polifagia, aumento de peso, xantomatosis cutánea, cambio de color del pelaje, diarrea, toxicosis hepática, agrandamiento de la glándula mamaria en 6% de los gatos, lesiones mamarias no neoplásicas con hiperplasia fibroepitelial, hiperplasia lobular, ectasia de ductos, neoplasias mamarias incluyendo adenomas y carcinomas.

Meglumina de flunixina

Ataxia, histeria, debilidad muscular, taquicardia, úlcera gástrica, salivación, dolor, vómito y temblor; en caso de enfermedad renal necrosis de riñón e irritación en el sitio de aplicación (vía IM).

Meperidina (petidina)

Náusea, vómito, disminución de peristaltismo intestinal; a altas dosis depresión respiratoria, colapso cardiovascular, hipotermia, hipotonía de músculo esquelético, ataques y broncoconstricción con la administración IV; irritación con la aplicación SC. Aumento de los reflejos, anorexia, disminución de peso y muerte. Contraindicada en pacientes con insuficiencia corticosuprarrenal, hipotiroidismo, enfermedad renal, animales geriátricos y enfermedad respiratoria.

Metaescopolamina

Gatos: no debe utilizarse en esta especie.

Metimazol

Gatos: prurito facial, metahemoglobinemia, anorexia, vómito, letargo, excoriaciones autoinducidas de cara y cuello, hepatotoxicosis reversible, eosinofilia, linfocitosis, leucopenia transitoria, trombocitopenia, agranulocitosis, tiempos de sangrado prolongados, desarrollo de anticuerpos antinucleares.

Metoclopramida

Ataques, hiperactividad, depresión, desorientación.

Metoxifluorano

Hipoxia y nefrotoxicosis.

Metronidazol

En dosis elevadas causa náuseas, anorexia, vómito, letargo, dolor, ataxia, nistagmo, ataques, bradicardia, neutropenia, hematuria y hepatotoxicosis.

Metotrexato

Su administración, aun en dosis terapéuticas, causa vómito, náuseas, diarrea, leucopenia, trombocitopenia y anemia; con la administración oral se presentan úlcera gástrica, necrosis de túbulos renales y hepática; con la administración tópica causa alopecia en las zonas de aplicación, infiltración pulmonar y fibrosis, encefalopatía y anafilaxia.

GATOS: salivación profusa, vómito, anorexia, pérdida de peso.

Miconazol

GATOS: dermatitis por contacto.

Midazolam

GATOS: ataxia, cambios de postura, agitación, excitación, decremento del apetito, depresión ligera de frecuencia respiratoria.

Minociclina

GATOS: alteraciones del equilibrio, alteraciones del apetito, pérdida de peso, vómito y diarrea.

Mitoxantrona

GATOS: vómito, diarrea, letargo, sepsis secundaria a mielosupresión, convulsiones, muerte por cardiomiopatía y edema pulmonar, recuentos bajos de neutrófilos y plaquetas.

Mitoxantrona-ciclofosfamida

GATOS: supresión transitoria del apetito, mielosupresión, efectos gastrointestinales.

Morfina

Excitación inicial, inquietud, dolor, salivación, náusea, vómito, promueve micción y defecación, depresión del SNC, estreñimiento, retención urinaria, bradicardia, depresión respiratoria, hipotermia y miosis.

GATOS: excitación del SNC, hiperexcitabilidad, temblores, convulsiones, disforia, hipertermia.

Moxalactam

GATOS: hipoprotrombinemia, disfunción plaquetaria y mayor tiempo de sangrado.

Mupirocina

GATOS: dosis letal de 5 000 mg/kg; modifica la fertilidad y la reproducción con dosis mayores a 10 mg/kg; eritema con aplicación SC, reacciones por contacto.

Naloxona, clorhidrato

A dosis muy altas pueden presentarse convulsiones.

GATOS: no hay reacción predecible a la reversión de los efectos narcóticos.

Naproxeno

Erosión gástrica, daño hepático y renal; en perros de la raza samoyedo hay mayor predisposición.

Neomicina

El miembro más tóxico del grupo de aminoglucósidos es la neomicina. Por largos periodos y en dosis más altas que las terapéuticas causa lesión nefrotóxica, daño en nervio vestibular y auditivo. También se detecta ototoxicosis irreversible y nefrotoxicosis cuando la neomicina se usa junto con gentamicina y kanamicina; en estos casos puede provocar sordera en adultos.

GATOS: reacciones por contacto.

Neostigmina

Salivación, micción, diarrea, dolor generalizado.

Niclosamida

GATOS: vómito.

Nistatina

Diarrea, náusea, vómito en uso oral; en uso tópico es extremadamente tóxica por lo que no se recomienda ya que provoca dermatitis; diarrea en administración VO; irritación local con la administración por vía intramuscular.

Nitrofuranos

Aun en dosis terapéuticas causa vómito, prurito, agranulocitosis y anemia hemolítica.

Nitrofurantoína

El uso prolongado de este fármaco induce anemia, oliguria, diabetes, desbalance electrolítico, náusea, diarrea, hipersensibilidad, dolor, polimiositis y hepatopatía.

Nitroscanato

GATOS: vómito, diarrea, inapetencia, parálisis reversible de miembros posteriores.

Novobiocina

Náusea, vómito, diarrea, urticaria y discrasia sanguínea.

Oximorfona

GATOS: excitación dependiente de la dosis, ataxia, hiperestesia y cambios de comportamiento.

Oxitocina

En dosis elevadas alarga el trabajo de parto, causa rotura uterina, lesión fetal o muerte.

Penicilinas

Signología nerviosa y coma; hipersensibilidad de tipo I, dolor articular y anafilaxia; urticaria, sensibilización principalmente en los ojos, erupciones cutáneas e inflamación articular.

GATOS: erupciones maculopapulares, reacciones exfoliativas, eritema multiforme, epidermólisis necrosante, vasculitis con alopecia focal, ulceraciones, onicomadesis, eritema puntiforme.

Pentobarbital sódico

Depresión respiratoria, sedación, ataxia, hepatotoxicosis, anemia, polifagia, poliuria, polidipsia, inhibición de la ADH, fatiga, debilidad de miembros; con dosis elevadas produce la muerte del animal.

Peróxido de benzoílo

GATOS: eritema con prurito y dolor, reacciones por contacto.

Piperazina

A dosis muy elevadas hay temblor, ataxia, ataques, vómito y dolor, emesis, diarrea, incoordinación y muerte.

GATOS: a 10 veces la dosis terapéutica: ataxia, debilidad muscular, hiperestesia, convulsiones epileptiformes, espasmos tetaniformes, letargo, lentitud del reflejo pupilar, diarrea y vómito.

Piretroides

GATOS: hiperexcitabilidad, hiperestesia, convulsiones, ataxia, signos digestivos, signos cardiorrespiratorios, depresión, hipersalivación, temblores musculares, vómito, ataxia, disnea, anorexia, hipertermia, hipotermia, debilidad, convulsiones, sacudimiento de orejas y manos, contracción repetida de músculos cutáneos superficiales.

Piroxicam

Predispone a retención de líquidos, hipertensión o trastornos de la coagulación, ulceración, peritonitis y necrosis renal.

Polihidroxidina

GATOS: alopecia, ulceración, necrosis de la piel, urticaria, eccema grave, muerte.

Polimixina B

Por vía IV reduce la filtración glomerular y el volumen de orina. Reduce la función tubular en perros jóvenes, con marcadas alteraciones causadas por inflamación (nefrotóxico); produce albuminuria, retención de nitrógeno, apnea, debilidad muscular, parálisis, fiebre, dolor en el sitio de inyección.

Prazicuantel

No debe administrarse a animales menores de cuatro semanas de edad; su sobredosis provoca anorexia, vómito, salivación, diarrea y depresión.

GATOS: vómito, diarrea, náusea, hipersalivación, debilidad, decremento del apetito, reacción al dolor en el momento de inyección. Dosis letal: 200 mg/kilogramo.

Prednisona

Úlceras corneales, diabetes mellitus, hipertensión, insuficiencia renal y descenso de la reserva cardiaca en gestación tardía; el uso prolongado induce enfermedad de Cushing, desgaste, debilidad muscular, hepatopatía, aumento de enzimas hepáticas; degeneración hepática reversible al retirar el tratamiento, perforación de colon con dosis acumulativas.

GATOS: poliuria, polidipsia.

Primidona

Con la administración VO provoca poliuria, polidipsia, polifagia, sedación, ataxia, ansiedad y excitación; con la

administración vía IM causa anorexia, nistagmo, náusea, somnolencia, lesión hepática manifiesta por los altos valores enzimáticos, cirrosis en perros mayores de siete años y depresión del sistema nervioso central.

GATOS: ataxia temporal, signos de depresión con dosis de 25-100 mg/kg. Posible hepatotoxicosis con administración prolongada.

Progestágenos

Bloqueo de la ovulación y del desarrollo folicular.

GATOS: acelera la presentación de diabetes mellitus; supresión de la función corticosuprarrenal y desarrollo de adenocarcinomas.

Propiltiouracilo

GATOS: síndrome similar a lupus, reacciones cutáneas de eritema multiforme, prurito facial, metahemoglobinemia, vómito, anorexia, letargo, trombocitopenia, anemia hemolítica, anticuerpos antinucleares con terapia a largo plazo.

Propofol

GATOS: hipotensión arterial, efectos inotrópicos negativos, depresión respiratoria. Con administración secuencial: anemia con cuerpos de Heinz, malestar general, anorexia y diarrea.

Promazina, clorhidrato

Somnolencia, hipotensión, fotosensibilidad, galactorrea, cambios en ciclo estrual, ictericia, urticaria, convulsiones, cambio ECG, discrasia sanguínea e hipotensión.

Propranolol

Insuficiencia cardiaca congestiva, bradicardia, broncoconstricción, hipoglucemia, decremento de la contracción cardiaca, bradicardia y depresión.

GATOS: letargo, depresión, vómito, diarrea, arritmias, anorexia, síncope, muerte repentina, broncoespasmos y fallo respiratorio.

Propionilpromazina

Efectos catalépticos, somnolencia, hipotensión, galactorrea, cambios en el ciclo estrual, ictericia, cambios ECG, alteraciones sanguíneas y convulsiones.

Prostaglandina $F_{2\alpha}$

Debilidad, vómito, salivación, depresión, bradicardia, fiebre, midriasis, dolor y lordosis.

GATOS: vómito, defecación, micción, signos de broncoconstricción, incoordinación leve, vocalización y midriasis.

Ptalocianina de aluminio

GATOS: taquicardia, taquipnea, descenso de la glucosa sanguínea, colapso, fallo respiratorio con arritmia cardiaca, hipotermia, disnea, bradicardia, vómito, pirexia, colapso, daño hepatobiliar masivo, coagulación intravascular diseminada.

Retinoides

GATOS: anorexia, reacciones por contacto, posible teratogenicidad.

Relajantes musculares (xilazina, propionilpromazina, diazepam)

Insuficiencia respiratoria, parálisis de músculos torácicos y de diafragma, insuficiencia cardiaca, relajación de músculos del esófago y esfínteres, apnea y nistagmo.

Ribavirina

GATOS: los infectados experimentalmente con calicivirus presentaron aumento en la gravedad de la enfermedad clínica, depresión de médula ósea, pérdida de peso, aumento de enzimas hepáticas e ictericia.

Rifampicina

Hepatopatía, decoloración de la orina, anorexia, vómito, diarrea, trombocitopenia, anemia y muerte.

GATOS: afecta las defensas fagocíticas, humorales y celulares del sistema inmunitario.

Salicilamida

GATOS: nefrosis letal en dosis intraperitoneales de 90-200 mg/kilogramo.

Selamectina

GATOS: adelgazamiento del pelo, alopecia, irritación o inflamación leve en los sitios afectados.

Sevofluorano

GATOS: depresión dependiente de la dosis de la función miocárdica.

Subsalicilato de bismuto

GATOS: no se recomienda en gatos; puede alcanzar concentraciones tóxicas después de administraciones repetidas.

Sulfonamidas

Precipitación y cristaluria en enfermedad renal, urolitiasis cística, prurito, fotosensibilidad, alopecia, poliartritis, urticaria, fiebre, anemia hemolítica, poliuria, polifagia, hepatitis, vómito, diarrea, anorexia, ataques, hipersensibilidad y anafilaxia, cólico renal, salivación, hiperventilación, espasmos rígidos (también en la combinación con primidona), cianosis, opacidad corneal, hiperplasia de tiroides o adenomas. Se ha informado de eritema multiforme, foliculitis perforante, dermatitis pustular e hipotiroidismo; se menciona que los perros de la raza doberman pinscher tienen capacidad destoxificante menor para los metabolitos de las sulfonamidas. Pueden presentarse algunos trastornos sanguíneos como leucopenia o trombocitopenia, linfadenopatía, poliartritis no séptica, poliomiositis y urticaria. También se encuentran queratoconjuntivitis seca, trastornos neurológicos manifestados por agresión, ataxia, cambio de carácter, hiperexcitabilidad y debilidad; poliartritis, poliuria, polidipsia, urticaria y vómito.

Sulfadiazina-trimetoprim

GATOS: reacciones cutáneas idénticas a pénfigo foliáceo.

Sulfa-trimetoprim

GATOS: anemia megaloblástica con dosis elevadas, dermatitis eccematosa, reacciones idiosincrásicas cutáneas, dosis orales de 300 mg/kg 10-30 días: letargo, anorexia, anemia, leucopenia, aumento en el nitrógeno ureico sérico.

Sulfisoxazol

GATOS: reacciones cutáneas de eritema multiforme.

Suramina

GATOS: vómito, anorexia.

Teofilina

GATOS: vómito, salivación, convulsiones con dosis superiores a 60 mg/kilogramo.

Terbutalina

GATOS: hipotensión, taquicardia con dosis elevadas.

Tetraciclinas

Insuficiencia renal, náusea, vómito, depresión, anafilaxia, hipotensión, choque, urticaria, tromboflebitis, trombocitopenia, fiebre, depósitos de calcio en hueso y dientes. La aplicación IM de tetraciclinas es en extremo dolorosa y produce a menudo necrosis tisular, de nervios, parálisis reversible y abscesos estériles, por lo que se recomienda no usar esta vía.

GATOS: fiebre de 41°C, reacciones anafilácticas, irritación gastrointestinal, anorexia, náusea, vómito, diarrea, cólico, depresión, anorexia, incremento de ALT, ptialismo, fibrosis centrolobulillar hepática, colangiohepatitis, lipidosis leve, efectos antianabólicos, elevación de nitrógeno ureico sérico, toxicosis de médula renal, daño tubular proximal, poliuria, glucosuria, aminoaciduria.

Tiacetarsamida

GATOS: tromboembolismo agudo en 30% de gatos tratados, muerte repentina, depresión, anorexia, aumento en el esfuerzo respiratorio, vómito, edema pulmonar fulminante, hidrotórax.

Tiamilal sódico

Arritmogénico. Está contraindicado en pacientes con enfermedades hepáticas y respiratorias obstructivas, obesidad, anemia, alteraciones cardiacas graves y choque traumático.

Tiletamina-zolazepam

Dolor moderado en el sitio de inyección, depresión respiratoria, salivación excesiva, secreción bronquial y traqueal, aumento de la presión, hipotensión, vómito, vocalización, hipertonía, rigidez muscular, cianosis, paro cardiaco y edema pulmonar. En hembras gestantes provoca alteraciones pancreáticas, renales y cardiacas.

GATOS: salivación excesiva, depresión del SNC, sedación prolongada, ataxia.

Tilosina

Anorexia, diarrea y dolor en el sitio de aplicación.

Tiopental sódico

Depresión del centro respiratorio con disminución en frecuencia y amplitud respiratoria; anafilaxia letal en perros border collie.

Triclosán

GATOS: reacciones alérgicas por contacto.

Trimetobenzamida

GATOS: no debe utilizarse en gatos.

Vacuna de leucemia felina

GATOS: eritema, alopecia posvacunación.

Vacunas inactivadas

GATOS: letargo posvacunal, vómito, hipersensibilidad en el sitio de inyección, reacciones cutáneas en el sito de inyección, alopecia periorbitaria con vacunas multivalentes.

Valaciclovir

GATOS: nefrotoxicosis, toxicosis de médula ósea.

Verapamilo

GATOS: anorexia, letargo, vasodilatación periférica, hipotensión; las concentraciones tóxicas pueden causar bloqueo cardiaco de 1o, 2o o 3er grado, disociación AV, colapso agudo, muerte súbita, hiperglucemia intensa, acidosis metabólica por isquemia tisular, edema pulmonar.

Vidarabina

GATOS: náusea, vómito, diarrea, depresión de médula ósea, anemia, leucopenia, trombocitopenia, irritación en el sitio de infusión.

Vincristina

En altas dosis puede provocar leucopenia, íleo paralítico, hiperreflexia, estreñimiento, convulsiones, estomatitis, necrosis en el sitio de aplicación, irritación, alopecia en regiones circundantes, aumento de las enzimas hepáticas, dolor y aumento en la secreción de hormona antidiurética.

GATOS: comportamiento agresivo por toxicosis neurológica, neutropenia significativa, anorexia, náusea, neuropatía sensorial y motora, debilidad motora grave generalizada.

Xilazina

La administración de este fármaco en grandes dosis induce vómito, hipotensión, bradicardia, poliuria, depresión respiratoria, hiperglucemia, glucosuria y agresión. Se ha informado sobre movimientos de carrera y signos extrapiramidales, problemas hepáticos, renales, cardiacos y muerte.

GATOS: bradicardia, hipotensión, hipertensión, vómito, cambios de comportamiento, aumento de agresividad, apnea, convulsiones.

Xilazina-ketamina

GATOS: vómito, salivación, edema, eritema y alopecia.

Yodoformo

GATOS: si el gato lame el compuesto tópico ocurren depresión intensa, gastroenteritis, hipotermia, debilidad del miocardio, coma, irritación en zonas sensibles, resequedad de la piel, hipersensibilidad, tinción del pelaje claro.

Yoduro de sodio

GATOS: hipotermia, espasmos musculares, depresión, vómito, diarrea.

Yoduros

GATOS: sudación, taquicardia, pelaje seco, diarrea, poliuria, polidipsia, cardiomiopatías.

Zidovudina

GATOS: anemia dependiente de la dosis, disminución de volumen del paquete eritrocítico y hemoglobina, formación de cuerpos de Heinz, ictericia, anemia, supresión de médula ósea, fiebre, malestar, signos gastrointestinales, mialgia, irritación cutánea.

Reacciones adversas en equinos

Aquí se exponen las reacciones adversas que se presentaron en diversos estudios realizados en equinos, ordenadas según el grupo farmacológico que les corresponde.

Antibacterianos

Sulfonamidas

Se ha observado que las sulfonamidas en general pueden ocasionar cristaluria, hematuria y obstrucción tubular renal si el consumo de agua es bajo y el pH de la orina es ácido. Puede haber necrosis tubular renal por precipitación debida a la concentración y solubilidad de la sulfa, al pH de la orina y al depósito de cristales. Sin embargo, sulfamerazina, sulfametazina y sulfadiazina son muy solubles, por lo que a pesar de su rápida excreción, precipitan poco. Aun así, el uso de bicarbonato de sodio (que alcaliniza) y la terapia de líquidos (que induce diuresis) reducen el efecto de precipitación de la sulfa disuelta y aumentan su eliminación, por lo que son raros los efectos tóxicos agudos, y si acaso ocurren, están asociados principalmente con hipersensibilidad, sobredosis o administración IV rápida.

Se ha comentado que no deben usarse sulfonamidas con trimetoprim (S-TMP) en caballos con daño del parénquima hepático, alteraciones sanguíneas, enfermedad renal, urolitasis o antecedentes de sensibilidad a las sulfonamidas. Las sulfonamidas potenciadas se han asociado con disminución del apetito, diarrea y muerte por cambios en la microflora intestinal. Estos fármacos no se reconocen como agentes causantes de colitis, aunque ocasionalmente han concurrido. Perrin *et al.*, sospechan que la administración oral de ptalilsulfatiazol y sulfadimidina, ambos en dosis de 66-830 mg/kg/7 días, junto con fenilbutazona, neomicina (30-300 mg/kg/7 días), penicilina G sódica (33 000 UI/kg/2 días vía IM) y penicilina G procaínica (12 500 UI/kg/5 días vía IM), pudo haber causado el desarrollo de colitis por *Clostridium difficile.*

Sulfas-trimetropim (S-TMP)

Existe gran discrepancia en cuanto a los efectos adversos que produce la administración IV de S-TMP. Se han informado casos de prurito con el uso de sulfadiazina-trimetropim (SDZ-TMP); ataxia durante algunos minutos con la administración de SDZ; excitación y fasciculaciones musculares con sulfadiametoxina-ormetropim (SDM-OMP); alteraciones cardiorrespiratorias con SDM y sulfamidina, aunque igualmente existen informes en los que no hay efectos adversos. La causa exacta de estos efectos no se sabe con exactitud, pero se ha postulado que la sensibilización cardiaca, inducida por estrés, puede ser un factor precipitante.

Para evitar la incidencia de reacciones adversas (RA), que parece ser cada vez mayor después de la administración IV de S-TMP, se recomienda aplicar esta combinación de manera lenta en no menos del minuto. Por otra parte, existe un informe de que la administración IV de TMP (5.5 mg/kg) disuelto en ácido láctico acuoso (50 mg/ml) produjo la muerte de uno de seis caballos por choque anafiláctico agudo.

Se ha informado de sangrado profuso después de un procedimiento quirúrgico en caballos tratados con S-TMP, que cesó después de 48 h de descontinuado el tratamiento. En el artículo original no se detallan dosis, intervalo de dosificación ni vía de administración.

Betalactámicos

Penicilina G procaínica. Constituye el antibacteriano más utilizado en la clínica de equinos. Su toxicidad es baja y se ha informado que con la administración de 30 millones de UI/día/7 meses no se producen RA, tan sólo una leve irritación muscular en los sitios de aplicación. Sumano y col., informaron lo anterior con dos diferentes esquemas de dosificación durante tres días. En Australia, de 1972 a 1987 sólo se notificaron 42 casos de RA en caballos asociadas a este fármaco. Sin embargo, en este país y en un periodo de tres meses durante 1993, alrededor de 15% de los caballos que recibieron penicilina procaínica presentaron RA al fármaco. Las causas de toxicosis en esta especie al utilizar penicilina procaínica pueden ser reacción anafiláctica, intoxicación por la penicilina, pero sobre todo la toxicidad de la procaína. Otras causas no idiopáticas son la aplicación de productos caducos o alergia al excipiente. Antes se creía que la anafilaxia a la penicilina era el efecto adverso número uno que producían los β-lactámicos. Sin embargo, se ha visto que la toxicidad de la procaína puede ser la causa de 90% de las RA al uso de la penicilina procaínica. Esto último se puede deber a que los caballos son unas 20 veces más susceptibles que los seres humanos a la toxicosis por procaína y que la estimulación del SNC por procaína produce excitación del SNC a los 30-40 s de haberla administrado. A pesar de lo anterior, en Australia las presentaciones de penicilina procaínica para uso veterinario contienen una concentración de procaína de 20 mg/ml, y las de uso humano sólo 7.3 mg/ml. Además, al calentar la penicilina procaínica a 50°C (temperatura que se puede alcanzar durante el verano en la guantera de un auto) durante uno a siete días, la concentración de procaína soluble se incrementó significativamente, lo cual puede influir sobre los efectos farmacológicos y toxicológicos. La procaína se metaboliza en el plasma, y cuando la velocidad de absorción supera la velocidad de hidrolización por las estearasas del plasma (p. ej., tratamiento reciente con organofosforados), se presenta la toxicosis. Por lo anterior, es más frecuente que la administración de una dosis alta de penicilina G

procaínica en un solo sitio de aplicación produzca toxicosis; en este sentido puede recomendarse administrar la misma dosis en varias fracciones y en varios sitios de aplicación. Además, debido a la cinética de primer orden de la penicilina G, es más factible lograr mayor concentración sanguínea del fármaco con el último esquema de dosificación en comparación con el primero. En caballos, la anemia hemolítica inmunomediada puede ser idiopática o inducida por enfermedades infecciosas, neoplasias hemolinfáticas o por la aplicación de penicilina procaínica. En este último caso ocurre la producción patológica de anticuerpos IgG, los cuales se unen a la penicilina que a su vez se fija de manera covalente a las proteínas de los eritrocitos y a las proteínas plasmáticas; este complejo (penicilina-proteína) se une a las membranas de los eritrocitos, a los cuales también destruye. En este proceso intervienen macrófagos y la activación del complemento. Se produce bilirrubinemia, hipocaliemia, anemia trombocitopénica, leucocitosis, urobilinogenuria, acidosis metabólica compensada parcialmente y prueba de Coombs positiva. Aunque la anemia hemolítica inmunomediada no es muy frecuente en caballos, si no se reconoce y no se trata de manera oportuna y adecuada puede ser letal. Es posible detectar concentraciones plasmáticas de penicilina procaínica aun después de tres a cuatro días de haber administrado la última dosis, y aunque no son concentraciones terapéuticas, pueden contribuir a continuar el proceso hemolítico inmunomediado en un caballo sensibilizado. Sin embargo, la cantidad de penicilina absorbida por la membrana de los eritrocitos, la concentración plasmática de la penicilina procaínica y la capacidad del anticuerpo determinan la gravedad de la hemólisis.

Penicilina G sódica. Ocasiona alteraciones cardiopulmonares en caballos conscientes y anestesiados. Aunque este fármaco no se reconoce como agente causante de colitis, en ocasiones se le ha vinculado con colitis aguda cuando se le administra en dosis altas (30 000-50 000 UI/kg).

Otras penicilinas. La ampicilina puede inducir enterocolitis letal. En un estudio con 200 caballos, la administración de pivampicilina oral (25 mg/kg/bid/>3 días) dio por resultado la excreción de heces suaves y diarrea únicamente en 3% de los caballos tratados. Al parecer, en los caballos en que se reduce el apetito debido a la administración de pivampicilina hay mayor predisposición a la diarrea.

Cefalosporinas

La cefaloridina es muy nefrotóxica, ya que se acumula entre las células de los túbulos proximales ocasionando necrosis tubular, por lo que no es recomendable usarla. La ceftriaxona administrada en dosis de 14 mg/kg/4 min por infusión IV produjo depresión, anorexia y signos de cólico moderado. No se recomienda el uso de esta dosis, ya que por la rápida eliminación que sufre en el caballo, es necesaria una administración frecuente, lo cual incrementa en grado considerable los costos de la terapia. La administración IM de cinco dosis de ceftiofur (2 mg/kg/bid) no ha ocasionado efectos adversos. Sin embargo, al administrarlo por vía IM para tratar una infección de tracto respiratorio alto ocasionó urticaria en cara y pecho, además de disnea moderada durante 40 h. La aplicación en los músculos glúteos o semitendinosos de cuatro dosis de cefoxitina (20 mg/kg/tid) ocasionó, en una de cuatro yeguas, depresión, fiebre moderada (38.3°C), disminución del apetito, claudicación del miembro posterior derecho (MPD) y edema en los músculos semitendinosos y en la región perianal; la claudicación del MPD empeoró, y posteriormente también se observó en el MPI; al examen físico se diagnosticó laminitis aguda, la cual se corroboró en la necropsia.

Tetraciclinas

Las tetraciclinas decoloran la dentina durante el desarrollo de los dientes en el periodo de gestación o durante la muda dentaria. Ocasionan diarreas graves y colitis letal, posiblemente por el cambio de la microflora en ciego y colon. La administración IV rápida de preparados farmacéuticos a base de propilenglicol y 2-pirrolidona produce efectos cardiovasculares adversos como alteraciones electrocardiográficas (ECG), hipotensión y colapso. Se pueden desarrollar superinfecciones, como en el caso de portadores de *Salmonella sp.*, los cuales desarrollan diarrea posestrés exacerbada por la terapia con tetraciclinas, dado que éstas remueven de la microflora normal las bacterias antagonistas contra *Salmonella sp.*, y por lo general ésta es resistente a las tetraciclinas. Algunas condiciones preexistentes como hipovolemia, hipoxemia, toxemia, hemoglobinuria, mioglobinuria, hiperbilirrubinemia, septicemia o el uso concurrente de fármacos nefrotóxicos potencian el efecto tóxico de las tetraciclinas. Éstas pueden ser hepatotóxicas si se acumulan en caso de eliminación renal ineficaz o por la administración frecuente de dosis más altas de las recomendadas. También pueden ocasionar necrosis tubular renal, la cual se incrementa en casos de endotoxemia y degeneración grasa del hígado, más frecuente en casos de preñez.

Doxiciclina. Administrada por VO ocasiona irritación gastrointestinal y superinfecciones en duodeno e intestino grueso; por vía IM produce irritación en el sitio de aplicación. Al administrarla en caballos y ponis por infusión IV en dosis de 0.18-10 mg/kg y en un tiempo de infusión variable (3-40 min) se observó depresión, agitación, ansiedad, fasciculaciones musculares, taquicardia, taquipnea, disnea, arritmias, alteraciones ECG, colapso, paro cardiaco y en ocasiones muerte. Algunos caballos se recuperaron y otros fueron sacrificados. Estos sucesos se

relacionan con la velocidad de administración y no con la dosis administrada. La administración parenteral de doxiciclina en equinos no se recomienda.

Oxitetraciclina. Aplicada por vía IV en dosis de 15 g/4-12 días ocasionó la muerte por colitis hemorrágica aguda en cinco de siete caballos. En ponis y caballos bajo estrés, la aplicación de apenas 1-2 mg/kg de oxitetraciclina produjo diarrea y colitis letal, que posiblemente se debió a cambios en la microflora del ciego y colon. En un neonato de un día de edad con isoeritrólisis neonatal, la administración de 70 mg/kg IV de oxitetraciclina para tratar la contractura del tendón flexor ocasionó hematuria, letargo, edema en las articulaciones de metacarpo y metatarsofalángicas, edema y alteraciones del patrón bronquial, hiperazoemia, hiponatremia, excreción fraccional de Na^+ alta, anemia, proteinuria, glucosuria y hemoglobinuria consistentes con un patrón de insuficiencia renal aguda.

Aminoglucósidos

La nefrotoxicosis es un efecto colateral bien identificado con el uso de aminoglucósidos en la mayoría de las especies. Probablemente hay efectos nefrotóxicos subclínicos en todos los pacientes que reciben cualquiera de estos fármacos; sin embargo, la nefrotoxicosis clínica se presenta con mayor frecuencia en pacientes geriátricos o pediátricos, o cuando hay disminución del volumen circulante, disfunción renal o hepática, sepsis, alteraciones electrolíticas o exposición a otros fármacos nefrotóxicos (p. ej., antiinflamatorios no esteroideos) o nefroactivos (p. ej., diuréticos). Es común que al menos alguno de estos factores se presente con regularidad.

No se conoce con exactitud el mecanismo por el cual se produce la nefrotoxicosis. Se ha correlacionado el riesgo de nefrotoxicosis con la acumulación del tratamiento y con el intervalo de administración; sin embargo, desde el punto de vista toxicológico, la cantidad de fármaco administrado y su concentración plasmática durante los intervalos de dosificación son más importantes que el pico de concentración del fármaco. Se puede ajustar la dosis para cada caso por medio de seguimiento farmacológico. También el agente específico es importante en la presentación de efectos nefrotóxicos (p. ej., la neomicina es más tóxica que la estreptomicina). Se sabe que los aminoglucósidos afectan varias funciones de la nefrona; al principio hay daño y disfunción tubular seguida de descenso de la velocidad de filtración glomerular. Esto produce cambios físicos en la orina (proteinuria, hematuria, cilindruria y decremento de la capacidad de concentración) y en los parámetros sanguíneos (aumento de la concentración de urea y creatinina y cambios electrolíticos).

Gentamicina. La toxicidad de la gentamicina se ha asociado con concentraciones pico >12 µg/ml al momento de administrar la siguiente dosis. Para prevenir o corregir efectos tóxicos de este fármaco, se ha correlacionado la concentración de creatinina plasmática con la depuración de la gentamicina en caballos clínicamente sanos y enfermos, lo cual permite hacer ajustes en la dosificación del fármaco. La administración IV (8.8 mg/kg/día/5-14 días) indujo nefropatía tóxica demostrada por el incremento en la concentración de urea y creatinina. Además del incremento en la concentración de urea y creatinina, hubo hiposmolaridad de la orina en un tercio de los caballos a los que se administró la misma dosis que en el estudio anterior, y en un tercio de los que recibieron la dosis de 17.6 mg/kg/día, ambos regímenes durante 14 días. En potros la administración de 4.4 mg/kg/día/14 días no reveló indicios funcionales de nefropatía tóxica; sin embargo, histopatológicamente se observó degeneración y necrosis tubular, compatibles con nefrosis tubular proximal. La administración de 20 mg/kg/tid/14 días por vía IV de gentamicina en ponis ocasionó nefrotoxicosis de grado variable; dos ponis desarrollaron insuficiencia renal aguda y fueron sacrificados antes de concluirse el tratamiento; otros cinco no mostraron anormalidades físicas o de comportamiento durante éste. Sin embargo, todos desarrollaron anormalidades ultraestructurales en el epitelio tubular proximal, compatibles con nefrotoxicosis por gentamicina. Incluso la dieta influye en la nefrotoxicosis por aminoglucósidos; si se alimenta a un equino sólo con avena entera (pobre en Ca^{2+} y K^+) se favorece la nefrotoxicosis por gentamicina de manera más clara que con heno de alfalfa (rico en vitaminas y minerales). Esto último ha inducido a los investigadores a concluir que la dieta es importante en la nefrotoxicosis inducida por gentamicina. Los caballos anoréxicos o que consumen dietas bajas en minerales están más predispuestos a la nefrotoxicosis por gentamicina. En ponis clínicamente sanos no se logró inducir toxicosis con dosis de 5 mg/kg/7-14 días por vía IM. Sin embargo, los autores sugieren que hubiera podido presentarse si se tratara de animales enfermos, ya que éstos están más predispuestos a la toxicosis. Brumbaugh menciona que se puede inducir enterocolitis letal con gentamicina; sin embargo, no hace referencia a la dosificación.

Neomicina. La administración IM de neomicina por periodos prolongados en caballos clínicamente sanos, ocasionó induraciones y algo de dolor en los sitios de aplicación, así como daño tubular renal (enzimuria y cilindruria) a los cuatro días de tratamiento, el cual disminuyó después de concluido éste. No se detectó nefrotoxicosis funcional significativa. Sin embargo, debe esperarse mayor nefrotoxicosis en caballos enfermos que reciban neomicina, por lo que es recomendable realizar un seguimiento estrecho mediante pruebas clinicopatológicas.

Macrólidos

Eritromicina. A la eritromicina se le ha asociado ocasionalmente con colitis aguda. Es bien sabido que aun por vía parenteral puede inducir diarrea intensa, que generalmente no es letal y cesa con la suspensión del tratamiento. Brumbaugh menciona, por referencia a su casuística, que la eritromicina puede inducir enterocolitis letal.

Lincosamidas

No se recomienda el uso de lincomicina y clindamicina en equinos, ya que producen colitis aguda. La administración de lincomicina por VO a razón de 25 mg/kg/bid/4-7 tratamientos induce una colitis grave casi siempre letal. Los signos que se observan son diarrea, taquicardia, dolor abdominal, deshidratación progresiva, depresión y muerte. Los cambios macroscópicos y microscópicos son consistentes con colitis y tiflitis. No se ha determinado experimentalmente la dosis tóxica mínima por VO; sin embargo, se propone que 0.5 mg/kg/día/2 días ocasionan signos clínicos que incluyen diarrea, taquicardia, oscurecimiento de membranas, fiebre (40.3°C), sudación, postración, laminitis, hemorragia, choque endotóxico y colitis necrótica seudomembranosa letal.

Quinolonas

Se sabe que las fluoroquinolonas producen daño en las articulaciones que soportan el peso del animal, por lo que no deben administrarse a animales jóvenes que se encuentren en fase de desarrollo óseo (caballos jóvenes y yeguas gestantes).

Enrofloxacina

La enrofloxacina ocasiona artropatía asociada con defectos cartilaginosos inducidos. Aun a las dosis más baja (5 mg/kg/sid) puede presentarse claudicación y aumento de volumen en articulaciones; dicho efecto se ha presentado en caballos de tres a 11 años de edad y a partir del día 19 de tratamiento, de un total de 21 días. Los potros fueron más propensos a las artropatías y se presentaron los signos desde el día 6 del tratamiento. Todos presentaron lesiones a nivel de cartílago articular. Aunque no existen datos para correlacionar las concentraciones plasmáticas de la enrofloxacina con los efectos tóxicos, parece ser que el grado de artropatía depende de la dosis.

Otros antibacterianos

A pesar de la gran variedad de efectos adversos atribuidos al cloranfenicol en el ser humano y los animales domésticos, existen pocos informes en equinos. Se ha observado dolor en el sitio de aplicación por vía IM y con formulaciones a base de propilenglicol. En un estudio en el que se administró cloranfenicol (12.5 mg/kg/sid/40 días) no se observaron anormalidades sistémicas. Probablemente esta aparente seguridad del fármaco en los equinos se deba a su rápida depuración y a lo difícil que es lograr altas concentraciones sanguíneas. Si se administra por infusión continua se observa que, al mantener niveles terapéuticos constantes de cloranfenicol en sangre, puede alterar la respuesta inmunitaria a la infección.

Brumbaugh menciona que la vancomicina puede inducir enterocolitis letal; sin embargo, no hace referencia a la dosificación. En un estudio retrospectivo de 200 casos a los que se administró metronidazol, se observó pérdida del apetito tan sólo en cuatro caballos y este efecto se resolvió al suspender la administración del fármaco.

Agonistas adrenérgicos α_2

Con la administración IV de xilazina o detomidina se pueden observar efectos agonistas a nivel cardiaco y vascular (α_2). Al principio aumenta la presión arterial; el efecto dura poco menos de 15 min, pero después disminuye debido a la estimulación vagal y a los efectos persistentes sobre los receptores α_2 en el SNC. Aumenta la isquemia digital, por lo que no deben considerarse como opción en el tratamiento de la laminitis. Los agonistas adrenérgicos α_2 disminuyen la resistencia vascular y el consumo de O_2 en el tubo intestinal. Se ha observado decremento del flujo sanguíneo arterial del colon. Puede haber descenso de la frecuencia respiratoria, el volumen corriente y la concentración parcial de O_2 arterial; sin embargo, Hubbell y Muir encontraron que el volumen corriente aumenta de manera refleja la disminución de la frecuencia respiratoria en caballos conscientes, mientras que disminuye en caballos anestesiados. Los cambios cardiorrespiratorios son transitorios (desaparecen en 1-2 h) y dependen de la dosis. Estos efectos pueden ser aditivos con la administración repetida. La sobredosis induce disnea, recumbencia y muerte con o sin signos extrapiramidales (movimientos de carrera en decúbito lateral), debido a colapso cardiovascular. Los agonistas adrenérgicos α_2 pueden ocasionar ataxia. Otros efectos posibles son hipotensión intracraneal, hiperglucemia, hipoinsulinemia, incremento transitorio de ADH en plasma, aumento de la diuresis, glucosuria, aumento de la excreción urinaria de Na^+, K^+ y Cl^-, hipotermia en potros, disminución transitoria del flujo sanguíneo en el músculo esquelético, descenso de la motilidad intestinal y del esófago. Aún no se precisa el impacto clínico de estas RA. La mezcla quinalbarbitona (barbitúrico)-cinchocaína (anestésico local) produce eutanasia en forma suave y en un periodo de 3 min; sin embargo, cuando se premedica al caballo con detomi-

dina, xilazina o romifidina (adrenérgicos α_2) y butorfanol (analgésico narcótico), hay retardo del colapso y de la eutanasia, con actividad muscular exacerbada y jadeos, por lo que sólo se recomienda la eutanasia en este caso en particular con estos fármacos cuando no existe otra opción al alcance.

Xilazina

La xilazina puede inducir alteraciones cardiovasculares importantes; induce bloqueos auriculoventriculares (AV) de primero y en ocasiones de segundo grado, que en teoría pueden causar colapso cardiovascular, específicamente si se usa una anestesia con halotano, o en pacientes susceptibles. Estos efectos se observan con mayor frecuencia cuando se administra por vía IV y rara vez con la administración IM. Hay disminución de la demanda de O_2 por el miocardio y del flujo sanguíneo coronario.

Aunque existen informes de muertes por la administración de xilazina y por la combinación de detomidina con sulfas-trimetoprim, en ambas instancias no se han podido esclarecer los mecanismos farmacodinámicos responsables de estos casos, si es que los hay. Se sabe que la administración intraarterial de xilazina puede producir excitación, colapso, convulsiones, rigidez muscular y a menudo muerte súbita.

La combinación xilazina-lidocaína para analgesia caudal induce un efecto demasiado intenso con pérdida de la función motora de los miembros pélvicos, por lo que es necesaria la anestesia general para evitar que el paciente se lesione por el bloqueo motor completo que se refleja en ataxia durante varias horas. El uso de xilazina junto con la mezcla de tiletamina (ciclohexilamina)-zolazepam (benzodiazepina) produce mayor relajación muscular y depresión respiratoria, pero la recuperación del paciente a la anestesia cursa con un periodo de excitación más prolongado, en comparación con lo que ocurre cuando se usa la combinación xilazina-ketamina. Esto último se debe a la larga acción del zolazepam (relajación muscular), que se traduce en ataxia.

Detomidina

La detomidina administrada por vía epidural induce un efecto de sedación profunda, ataxia, depresión cardiovascular, sudación y diuresis; por vía parenteral comparte algunos de los efectos de bloqueo cardiaco que induce la xilazina. Con la detomidina se observa decremento en la concentración de catecolaminas plasmáticas, pero no del cortisol, lo que puede indicar que se induce un descenso de la actividad simpática suprarrenal.

Rotifidina

Un caso similar al anterior es el de este agonista α_2, que aun en dosis terapéuticas puede inducir colapso cardiovascular (hipertensión seguida de hipotensión grave) con temblores musculares y depresión respiratoria.

La rotifidina produce ataxia, pero en menor grado que la medetomidina. Se puede presentar una marcada relajación de los cartílagos nasales y de los músculos laríngeos, lo que ocasiona, en algunos casos, un ruido característico. Además puede haber supresión del reflejo tusígeno y decremento de la velocidad de depuración mucociliar.

Fenotiazínicos

Los fenotiazínicos, como el clorhidrato de promazina y la acetilpromazina, pueden causar hipotensión y taquicardia refleja transitorias según la dosis; estos cambios pueden persistir en caballos que se encuentren en situaciones de estrés, excitación o choque, ya que las concentraciones sanguíneas de catecolaminas serán elevadas y favorecerán estas condiciones transitorias. Además, puede haber secuestro sanguíneo por vasodilatación periférica (causada por bloqueo de receptores adrenérgicos α_1 y estimulación β) y sudación profusa, lo cual disminuye el flujo sanguíneo renal y hepático con el consecuente desarrollo de choque. Los candidatos predecibles a un choque por fenotiazínicos son, en su mayoría, caballo viejos, en condiciones de estrés, excitados o con disminución del volumen plasmático. Estas crisis se pueden tratar por medio de la administración IV de expansores plasmáticos o líquidos isotónicos. Los fenotiazínicos pueden ocasionar descenso del hematócrito y las proteínas plasmáticas totales, posiblemente por secuestro a nivel esplénico. Aunque los fenotiazínicos alteran la sensibilidad del centro respiratorio al CO_2, los cambios en sistema respiratorio parecen ser mínimos, ya que hay una compensación entre el decremento de la frecuencia respiratoria y un aumento del volumen corriente. El tiempo de espera para que se presenten los efectos por fenotiazínicos es impredecible; pueden requerirse 20 min para que se inicien los primeros signos y de 45 a 60 min para que su efecto sea completo. El grado de sedación es variable, a menudo con inadecuada tranquilización y ataxia. Algunos signos de tranquilización persisten hasta por 6 h. No hay antagonistas específicos. Los fenotiazínicos inducen protrusión peneana que puede llegar a dificultar el manejo. En caballos son escasos los efectos colaterales a nivel de SNC por fenotiazínicos. Pueden ocasionar respuestas extrapiramidales después de la administración, aunque en la mayoría de los casos los signos desaparecen sin necesidad de recurrir a tratamiento alguno. Este efecto puede deberse al bloqueo excesivo de la vía dopaminérgica en la sustancia negra y en el ganglio estriado. Está contraindicada la administración de fenotiazínicos a caballos que presentan convulsiones, ya que disminuyen el umbral de excitación neuronal.

Acepromazina

Cuando se administra por VO se ven menos afectados los parámetros de presión arterial media, frecuencia cardiaca y respiratoria y recuento hemático, en comparación con lo que ocurre por la vía IV. La administración VO de acepromazina ocasiona efectos menos pronunciados respecto al prolapso peneano, en comparación con la administración IV, por lo que se ha postulado que las elevadas concentraciones plasmáticas del fármaco después de su uso por vía IV pueden ser las responsables de este efecto.

Al premedicar con acepromazina, inducir anestesia con idazolam-ketamina y mantenerla con halotano a una concentración de 1.2% en ponis, puede presentarse hipotermia, hiperoxia, acidosis respiratoria, hipotensión moderada e incremento ligero de las concentraciones de cortisol y lactato.

Clorhidrato de promazina

Se le ha relacionado con relajación irreversible del conjunto de músculos retractores del pene. Aunque esto ocurre ocasionalmente, de suceder, hace que el caballo quede inutilizable. Por otro lado, la protrusión peneana se resuelve en un periodo de 2-10 h y a menudo es el único signo remanente de tranquilización en caballos machos cuando se usa acepromazina o clorhidrato de promazina. La incidencia patológica de parálisis persistente del músculo retractor del pene es baja y su etiología es incierta.

Propionilpromazina

Como preanestésico cuando se utiliza halotano, ocasiona mayor hipotensión sistólica y problemas locomotores posoperatorios en comparación con la xilazina.

Analgésicos no esteroideos

La incidencia de toxicosis por antiinflamatorios no esteroideos (AINE) no es muy elevada. Por ejemplo, en Francia se detectaron 90 casos de toxicosis por AINE en perros en un periodo de seis años, mientras que en caballos sólo se registraron 11 casos. Aun así es conveniente que el veterinario especialista en equinos conozca los riesgos asociados con el uso de estos fármacos con el fin de tomar las medidas profilácticas o terapéuticas apropiadas.

Se ha demostrado que algunos AINE tienen la capacidad de inhibir la síntesis de adhesinas y la actividad fagocítica de los macrófagos. Al parecer, la meglumina de flunixina tiene menos efectos indeseables al respecto. Se ha demostrado que los polimorfonucleares obtenidos de exudados inflamatorios en reposo y estimulados con zimosán o acetato de forbol-miristato e incubados con diversos AINE reducen la actividad fagocítica. La inhibición máxima de la síntesis de adhesinas y la actividad fagocítica de los macrófagos fue de 36% con ácido acetilsalicílico, 17% con fenilbutazona, 31% con sulfóxido de dimetilo, 19% con ácido salicílico y 17% con salicilato de sodio.

Hay una gran variedad de RA debido a la distribución de enzimas capaces de formar eicosanoides y a sus muchas funciones fisiológicas; los efectos colaterales más comunes de los AINE se asocian con el tubo gastrointestinal (TGI), el sistema hematopoyético y el renal. En raras ocasiones se observa meningitis aséptica, depresión del SNC o hepatotoxicosis.

Puede haber erosión y ulceración gastroduodenal por inhibición de la PGI_2 (prostaglandina I_2) y la PGE_2 (prostaglandina E_2), que a su vez inhiben la secreción del ácido gástrico y de otras prostaglandinas responsables de estimular la secreción de moco y bicarbonato que mantienen una barrera entre el ácido y las células gástricas. La PGE_2 es un vasodilatador que regula el flujo sanguíneo a la mucosa del tracto gastrointestinal (TGI); la isquemia y la hipoxia generadas por su bloqueo son las condiciones que predisponen a la ulceración y erosión con hemorragias y, en algunos casos, pérdida de proteínas, que conlleva al desarrollo de anemia e hipoproteinemia en caballos. En potros se ha encontrado ulceración de la mucosa oral por la administración oral de fenilbutazona disuelta en pasta de melaza, lo que indica que un mayor tiempo de contacto con el fármaco incrementa la formación de úlceras en la boca.

Se ha establecido que la fenicutazona a razón de 10 mg/kg po sid en ponis, de 10 mg/kg po bid en potros y de 8-30 mg/kg IV una vez al día (sid) en caballos adultos puede causar RA como malestar gástrico con sangrado y colitis. Algo similar sucede con la meglumina de flunixina en dosis de 1.1 mg/kg/bid por VO o sid vía IM en potros y a razón de 1.1 mg/kg/tid en ponis. El ketoprofeno en dosis de 2.2 mg/kg/tid vía IV en caballos mostró los mismos efectos. Al comparar los efectos adversos de la fenilbutazona (4.4 mg/kg), la meglumina de flunixina (1.1 mg/kg) y el ketoprofeno (2.2 mg/kg/cada 8 h/12 días) administrados por vía IV, se demostró que la porción glandular del estómago fue el área del TGI más afectada por los tres fármacos. Además, la fenilbutazona ocasionó edema y erosiones del intestino delgado, así como úlceras en colon mayor, conjuntamente con hipoproteinemia e hipoalbuminemia. En este sentido, se estimó que el potencial tóxico de estos tres AINE es mayor para la fenilbutazona, menor para la meglumina de flunixina y mucho menor para el ketoprofeno. Por otro lado, la aplicación de dipirona en forma crónica durante un mes sólo indujo malestares del TGI poco específicos. Hunt y col. informaron que la administración conjunta de dosis elevadas de isopirina, fenilbutazona y dipirona a una yegua con el antecedente de dolor abdominal persistente pero no grave ocasionó hemorragia dentro de la cavidad peritoneal; sin embargo, es el único informe que menciona este hecho. En casos de

intoxicación crónica se pueden presentar cólicos intermitentes con o sin diarrea y pérdida de peso.

La sangre y el sistema hematopoyético inhiben la reacción de las plaquetas mediante la cual se conglomeran al impedir la síntesis de tromboxano. También se ha asociado a algunos AINE, como la fenilbutazona, con alteraciones de la médula ósea. Puede haber anemia asociada a hemorragias en el TGI. Las anormalidades más comunes en la química sanguínea, debidas a toxicosis por AINE, son hipoproteinemia e hipoalbuminemia, que predisponen al equino a edema ventral. La fenilbutazona (4.4 mg/kg/cada 8 h) modificó la concentración sérica de proteínas de 7.2 g/dl en el día 0 a 5.5 y 5.2 g/dl en los días 8 y 13, respectivamente. Por lo general no se incrementan las concentraciones séricas de nitrógeno ureico sérico (NUS) y creatina sino hasta que el curso de la enfermedad se vuelve irreversible. En seres humanos, en un porcentaje mínimo de individuos se ha asociado a la dipirona y a la fenilbutazona con agranulocitosis, a menudo letal. En equinos no se ha informado de este efecto; de hecho, en un ensayo de administración crónica no se obtuvo efecto alguno sobre los recuentos hemáticos.

La administración IV de algunos AINE (p. ej., fenilbutazona) debe realizarse con mucho cuidado, ya que si se realiza de manera extravascular puede causar inflamación y abscesos graves que en algunos casos ocluyen permanentemente la vena yugular.

Los AINE pueden causar nefropatías al inhibir la síntesis de prostaglandinas vasoprotectoras, las cuales regulan el flujo sanguíneo renal, la filtración glomerular, el transporte tubular de iones, la liberación de renina y el metabolismo del agua. Al disminuir la capacidad renal de autorregular el flujo sanguíneo hay riesgo de ocasionar isquemia renal localizada. MacAllister y col., observaron que uno de cinco caballos desarrolló necrosis de la cresta renal con la aplicación de meglumina de flunixina (1.1 mg/kg/cada 8 h/12 días) y fenilbutazona (4.4 mg/kg/cada 8 h/12 días) por vía IV. Los pacientes pediátricos, los que tienen problemas cardiacos renales o hepáticos, los hipovolémicos o los que están recibiendo fármacos nefrotóxicos (p. ej., aminoglucósidos, anfotericina B) o nefroactivos (diuréticos) están más predispuestos a la nefropatía por antiinflamatorios no esteroideos.

Acetaminofeno

El principal signo de toxicosis es metahemoglobinemia, y puede haber necrosis hepática centrolobular. El tratamiento incluye la administración de antioxidantes (vitamina C); la cimetidina puede reducir la formación de metabolitos tóxicos si se administra dentro de las 48 h posteriores a la administración del acetaminofeno.

Ácido acetilsalicílico

En caso de sobredosis puede haber depresión, hipertermia, desbalance electrolítico, convulsiones, coma y muerte. La toxicosis aguda se manifiesta por desbalance en el equilibrio ácido-básico, hiperventilación, alteraciones de la coagulación y hepatotoxicosis. El aumento en el tiempo de protrombina puede potenciar la epistaxis en algunos caballos en entrenamiento, durante o después del ejercicio.

Ácido meclofenámico

La sobredosis produce anorexia, depresión, debilidad, pérdida de peso corporal, sangre oculta en heces y reducción en el hematócrito. En ponis ocasionó hipoproteinemia después de 10 días de administración a la dosis recomendada de 2.2 mg/kg/día. Aun durante varios meses, la administración crónica 2.2 mg/kg/día no induce cambios en la reproducción de yeguas y garañones. En yeguas ponis en el segundo tercio de la gestación, 2.2 mg/kg/día por dos periodos de 10 días consecutivos cada uno, el tiempo de gestación fue ligeramente mayor que en el grupo testigo.

Fenilbutazona (FBZ)

Su índice terapéutico es estrecho. En comparación con los caballos, los ponis son más sensibles a la toxicosis por este fármaco. Formulación, vía de administración, horario de alimentación, raza y edad son factores que influyen para que se presenten RA por FBZ. Algunas de éstas son hemorragias, hepatopatías y nefropatías, fiebre y edema abdominal y facial. Los signos iniciales de toxicosis gastrointestinales incluyen inapetencia, depresión, diarrea, pérdida de peso y a veces cólico; posteriormente pueden observarse signos clásicos de choque hipovolémico por hemorragia gastrointestinal. La toxicosis puede ocurrir incluso semanas después de haber suspendido el fármaco. En dosis de 13.46 mg/kg/día IV ocasionó daño microvascular del TGI (pequeñas erosiones pilóricas multifocales) a partir de las 24 h posadministración. Además, se detectaron erosiones anulares en el duodeno y necrosis de la mucosa del colon a las 48 h. Puede ocasionar colitis ulcerosa del colon dorsal derecho por absorción del fármaco en el forraje. Puede haber flebitis necrosante en venas portales después de la administración oral, y en venas yugulares después de la administración IV. En caballos, una dosis de 13.63 mg/kg/día durante tres días indujo degeneración y dilatación de la pared de venas de calibre menor, además de alteraciones hematológicas y en la química sanguínea. En ponis se ha visto aumento en el número de neutrófilos y disminución en el de linfocitos. En caballos tratados (3-10 g/día) al menos durante días se observó disminución en los valores de hemoglobina y en el recuento de eritrocitos y de leucocitos. En dosis de 10 mg/kg/día en forma crónica, hay edema en la pared ventral de tórax y abdomen, hipoproteinemia e hipoalbuminemia de larga duración (2-3 meses). La administración crónica a yeguas ocasionó muy pocos efectos sobre su capacidad

reproductiva, y en garañones no hubo cambios. Empero, grandes cantidades de FBZ atraviesan la barrera placentaria y penetran a la circulación fetal. En yeguas en lactancia, la concentración de FBZ en leche no excede de 2% de la concentración plasmática, y en los potros no se detectan concentraciones del fármaco o metabolitos en plasma. Con dosis de 4.4 mg/kg de FBZ IV sid durante cinco días disminuyó la concentración de glucosa plasmática, pero no la de insulina sérica. No hubo efecto sobre tolerancia a la glucosa, secreción de insulina o área bajo la curva de la proporción insulina/glucosa contra tiempo. La FBZ incrementa la reabsorción tubular de Na y Cl, por lo que está contraindicada en pacientes con disfunción cardiaca, hepática o renal. En pacientes deshidratados puede causar necrosis de la cresta medular renal. Al administrar cuatro veces la dosis diaria recomendada de FBZ cúprica (vía tópica) durante cinco días, se observó irritación leve en la piel y se absorbió muy poco (trazas). En ponis los efectos tóxicos se pueden prevenir tratándolos conjuntamente con PGE_2 sintética por VO. La administración de ranitidina (2 mg/kg IV bid) o sucralfato (4 g VO bid) en potros de tres a cuatro meses de edad brinda sólo protección parcial.

Meglumina de flunixina (MF)

Sus efectos tóxicos son raros; no se han observado reacciones adversas después de 10 días de administración a la dosis terapéutica. Produjo ulceración gástrica en 80% de los casos con dosis de 1.1 mg/kg IV cada 8 h (lo recomendable es cada 24 h) por 12 días. En una yegua poni, a razón de 3 mg/kg IV bid durante cinco días (cinco veces la dosis recomendada) produjo anorexia, depresión, ulceración oral, gástrica y colónica, neutropenia, hipoproteinemia e hipoalbuminemia. Más aún, en otros estudios en los que se administró tres y cinco veces la dosis recomendada por vía IV durante 10 y cinco días consecutivos, respectivamente, no se observaron signos clínicos ni bioquímicos de toxicosis. Algo semejante sucedió al administrar tres veces la dosis recomendada por VO durante 15 días consecutivos y por vía IM durante 10 días consecutivos. El flujo plasmático renal efectivo y el flujo sanguíneo renal efectivo no se modifican significativamente con la administración de MF (1.1 mg/kg IV). En potros, dosis de 2.2-6.6 mg/kg durante cinco días indujeron diarrea (no dependiente de la dosis), y no hubo cambios significativos en la química sanguínea, aunque los neonatos a los que se administró la dosis más alta tuvieron una ligera hipoproteinemia. Al día 6 los neonatos que recibieron la dosis más alta mostraron ulceraciones gastroduodenales y hemorragias petequiales en el ciego; sin embargo, los autores concluyeron que no hubo diferencias clinicopatológicas significativas entre los neonatos tratados con el AINE, en comparación con los tratados con solución salina fisiológica. En potros, la dosis terapéutica recomendada (1.1 mg/kg) durante 30 días produjo erosiones en la porción glandular del estómago, sin importar la vía de administración (oral o IM). Al administrarla por VO produjo úlceras en la boca. Cuando se administró por vía IV provocó hiperventilación, sudación, hiperactividad y temblores musculares. Estos signos se observan cuando la administración es intraarterial o cuando la dosis es muy elevada (no se hace mención de la dosis); el dueño fue quien administró el fármaco. La MF (1.1 mg/kg IM durante cinco días) en casos de inflamaciones agudas y crónicas disminuyó la proteína sérica y la proporción albúmina: globulina, aumentó las enzimas de aminotransferasa de alanina, aminotransferasa de aspartato y fostatasa alcalina; el aumento fue más evidente en la aminotransferasa de aspartato y en los caballos con procesos inflamatorios gravemente agudos.

Indometacina

Sus efectos tóxicos son poco predecibles, pero mayores que los de otros AINE. A dosis de 2.5 mg/kg puede ser tolerada por caballos adultos, pero dosis de 0.5-1 mg/kg inducen alteraciones del SNC, incluyendo ataxia y convulsiones en ponis. Estos últimos efectos son transitorios y duran 5-10 min. La administración de 1.47 g causó disfunción del SNC, manifestada por somnolencia, ataxia de los miembros posteriores y paresia; estos signos desaparecieron después de 24 h. Además, los caballos desarrollaron leucopenia y neutropenia y presentaron rastros de sangre en heces. Una sola dosis de 3-9 mg/kg/día VO produjo somnolencia, desorientación, paresia, neutropenia y sangre oculta en heces.

Ketoprofeno

A razón de 2.2 mg/kg IV durante uno a cinco días no produjo RA. Cuando se administró cinco veces la dosis recomendada, no hubo evidencia alguna de toxicosis gastrointestinal; es mucho menos irritante que el ácido acetilsalicílico. Sin embargo, se han detectado erosiones y úlceras en la lengua y en las porciones glandular y no glandular del estómago, pero no se menciona el régimen de administración utilizado. Por vía IM en la región del cuello y de los glúteos por cuatro a siete días, no produce inflamación (pero sí erupciones) en el sitio de inyección y tampoco inapetencia.

Suxibuzona

A razón de 6 mg/kg IV y a una velocidad de 20 ml/min, una solución de 150 mg/ml ocasionó escalofríos, incoordinación, ataxia de miembros torácicos y pélvicos, disnea, recumbencia, falta de respuesta a estímulos y muerte. Cuando se administraron en forma más lenta 10 ml/min, se observó ataxia, indiferencia y disnea transitorias. No se recomienda la administración por vía intravenosa.

Analgésicos narcóticos

La administración única de analgésicos narcóticos (etorfina, fentanilo, meperidina, metadona, morfina) está asociada frecuentemente a estimulación muscular y del SNC. Hay hiperactividad manifestada por movimientos circulares repetitivos con reposo ocasional y cambios de dirección; si hay alimento, algunos caballos lo mordisquean, pero no lo tragan. A dosis altas hay temblores, ataxia, recumbencia y hasta depresión del SNC. También se ha observado un trote coordinado sin moverse de un solo lugar. Hay hipersensibilidad a los estímulos visuales y auditivos. La gravedad de la depresión respiratoria (p. ej., por fentanilo, etorfina) producida por los analgésicos narcóticos (excepto la meperidina) varía con el grado de excitación y con los efectos respiratorios que produzca la administración concomitante de otros fármacos. Los efectos cardiovasculares incluyen aumento de la frecuencia cardiaca, de la presión arterial media y del gasto cardiaco, los cuales persisten durante 5-60 min. Puede ser contraproducente la utilización de analgésicos narcóticos en algunos casos de cólico, ya que amén de enmascarar los signos clínicos de dolor, disminuyen de manera profunda y prolongada la actividad propulsiva del intestino. Este efecto no se observa con el butorfanol. La metadona, análogo sintético de la morfina, no tiene estos efectos estimulantes.

Analgésicos que actúan en receptores opiáceos mu

Aun con dosis analgésicas se puede observar estimulación simpática y del SNC. El fentanilo incrementa la frecuencia cardiaca y respiratoria, produce midriasis y una ligera hipertermia, además de aumentar la actividad locomotora espontánea. Es importante resaltar que no todos los analgésicos narcóticos con acción en receptores mu producen excitación en todos los caballos, en todos los casos. Hay una variación individual en la respuesta; sin embargo, con la etorfina, aun cuando se administre previamente un tranquilizante, el caballo no está exento de presentar excitación locomotora. Puede ocasionar aumento del tono muscular, toxemia e hipercapnia.

Carfentanilo. La respuesta locomotora es más fuerte con el análogo carfentanilo, seguido de 3-metilfentanilo, sulfentanilo, metilfentanilo, alfentanilo y fentanilo. Al administrar carfentanilo a un caballo premedicado con xilazina, se observa ataxia, inquietud, presión con la cabeza, recumbencia, fasciculaciones musculares, movimientos de carrera, sudación, rigidez de miembros posteriores, rigidez y arqueamiento del cuello, taquicardia, hipertensión, hipertermia, expulsión de líquido serosanguinolento por ollares, hemoconcentración, acidosis metabólica moderada y taquipnea.

Fentanilo. Muir menciona que el fentanilo puede producir reacciones de hipersensibilidad a estímulos visuales, auditivos y táctiles. Esto último también lo menciona Kamerling, quien los define como respuestas exacerbadas a los estímulos ambientales. Además se ha observado sudación, hipertermia, midriasis, taquicardia dependiente de la dosis y taquipnea.

Meperidina. Con la administración IV de ésta se ha observado hiperestesia, fasciculaciones musculares, sudación profusa, dilatación de pupilas y lagrimeo, posiblemente por una liberación asociada de histamina.

Oximorfona. Al someter a los equinos a ejercicio submáximo se observa taquicardia mayor y más duradera durante el calentamiento, así como recorridos rápidos, en comparación con el grupo testigo.

Analgésicos que actúan en receptores opiáceos kappa y delta

Los analgésicos narcóticos que actúan sobre receptores opiáceos no siempre producen estimulación locomotriz.

Butorfanol. Gasthuys y col., encontraron que el butorfanol produce estimulación del SNC en caballos. Matthews y Lindsay y Nolan y col., encontraron el mismo efecto en ponis. Posiblemente estos efectos de estimulación se deban a la interacción del butorfanol con los receptores. Se cree que estos receptores están asociados con signos de excitación, aumento en la locomoción, tolerancia a los analgésicos narcóticos, midriasis y taquicardia. El butorfanol incrementa la frecuencia cardiaca y la presión arterial. Produce pocos efectos sobre los ruidos intestinales, el tiempo del tránsito intestinal o la frecuencia de defecación, a diferencia de los efectos de los analgésicos narcóticos que actúan sobre receptores mu.

Otros analgésicos

El hidrato de cloral se usa en preparados junto con sulfato de magnesio y pentobarbital, y sólo por vía IV y en concentraciones menores al 12%, ya que es extremadamente irritante para los tejidos. Puede producir ataxia grave aun en dosis bajas.

Azaperona. Reduce el valor del hematócrito, posiblemente por secuestro esplénico. Puede producir cambios de comportamiento y aun excitación, por lo que su uso clínico no está difundido.

Reserpina. Requiere de un periodo muy largo para observar su acción; sin embargo, la duración de sus efectos persiste por mucho tiempo (hasta 10 días). Se ha informado de depresión inicial seguida de cambios súbitos en el comportamiento, que muchas veces sólo pueden ser detectados por quienes conocen el comportamiento normal del caballo.

Diazepam. No es útil para producir inmovilización con el caballo de pie, ya que el grado de sedación no es suficiente, y al incrementar la dosis se produce relajación muscular profunda, ataxia y recumbencia.

Anestésicos

Todos los anestésicos generales actúan en el aparato cardiopulmonar, aunque en diferentes grados, no importa cuál sea la técnica o el protocolo anestésico utilizado. Esto último se debe a la actividad depresora de los anestésicos en el sistema cardiorrespiratorio y a la posición lateral o dorsal del caballo durante el procedimiento anestésico, lo que induce una insuficiencia de la relación ventilación-perfusión. En recumbencia lateral se reducen la perfusión intersticial del músculo bíceps femoral (19.7 ± 0.15 mmHg) y el pH intersticial (7.07 ± 0.3 a 6.73 ± 0.21), con cambios fermentativos después de 45-150 min de anestesia. También existen informes de parálisis laríngea asociada con anestesia general, atelectasia, disminución de la respuesta inmunitaria y de la fertilidad por modificaciones endocrinas no bien determinadas.

Barbitúricos

Inducen depresión dependiente de la dosis y se observan efectos que inician con calma, somnolencia, inconsciencia, anestesia y pueden llegar a inducir coma y muerte. Dado que tienen un índice terapéutico bajo, a menudo no se logra actividad anticonvulsiva sin ocasionar depresión general. Paradójicamente, se puede producir excitación con dosis subanestésicas; en este sentido, se recomienda su uso en caballos sólo como anticonvulsivos, inductores de la anestesia o agentes eutanásicos.

Glicerilguayacol éter

Se ha comentado que en concentraciones mayores del 12% puede producir hemólisis. Al administrarlo por catéter y en concentraciones de 10%, se observaron trombos en venas yugulares en 100% de los casos, mientras que sólo se observaron en uno de cinco caballos que recibieron el fármaco a una concentración de 5%. Es evidente entonces que deben observarse precauciones en caballos con alto riesgo de trombosis o tromboflebitis. Dickson y col., también registraron tromboflebitis en el sitio se inyección. La sobredosis se observa como rigidez muscular, hipotensión y respiración con apneas transitorias que pueden avanzar a paro respiratorio, que casi siempre se acompaña de paro cardiaco.

Ciclohexilaminas

La ketamina debe administrarse siempre después de haber logrado la sedación con algún otro fármaco, pues produce excitación, apnea y arritmias. Si la ketamina es readministrada más de una vez para prolongar el tiempo de anestesia, se corre el riesgo de disminuir la calidad de la recuperación y ocasionar rigidez muscular y hasta convulsiones. Si se combina con xilazina no hay muy buena relajación muscular; cuando se combina con detomidina se observa recuperación de menor calidad y con mayor grado de incoordinación que cuando se combina con xilazina.

Propofol

Al administrarlo como único agente anestésico se llega a observar inducción difícil con movimientos ocasionales e impredecibles de las extremidades, taquicardia y depresión respiratoria. Sólo se recomienda en potros.

Anestésicos halogenados

Aun cuando se cuente con protecciones adecuadas en el quirófano, las altas concentraciones de halotano predisponen a miositis posanestésica. Al utilizar halotano (1.5 veces la CMA/4 h) se observan claudicaciones postanestésicas. Se concluye que los cambios en la resistencia periférica son de extrema importancia en la producción de lesiones isquémicas tisulares. Al mantener la anestesia con halotano (1.2 veces la CMA/12 h) pueden presentarse alteraciones de la función hepática y reducción del funcionamiento renal asociadas a la anestesia.

Isofluorano

Se ha detectado hipertermia en animales que tenían como diagnóstico de base parálisis periódica por hipercaliemia.

Antiparasitarios

Ionóforos

Se utilizan como coccidiostáticos y promotores del crecimiento en pollos de engorda y bovinos; generalmente la fuente de exposición para los caballos es el consumo de alimento para pollos o bovinos, ya sea por libre acceso o por contaminación accidental cuando se prepara la premezcla alimentaria.

Monensina

Aunque el sabor amargo de la monensina actúa como factor intrínseco de seguridad al limitar su consumo por caballos, éstos son sumamente susceptibles a la intoxicación por este antibiótico; la DL_{50} en esta especie es de 2-3 mg/kg. En burros, al administrar una dosis oral única de 3 y 5 mg/kg no se observó mortalidad; sin embargo, al incrementarla a 10 mg/kg sí la hubo. Los signos que se observan son depresión, anorexia, diarrea, tambaleo, recumbencia, letargo, pelo quebradizo e hirsuto, pulso débil e irregular, pulso yugular positivo, taquicardia, arritmias, membranas cianóticas, ruidos pulmonares

anormales, edema ventral y de miembros, cólico grave, colapso, y muerte súbita o en las 48 h que siguen a la aparición de los signos. Existe la posibilidad de que los efectos se presenten con retraso en forma de bajo rendimiento y hasta muerte durante el ejercicio, por lo que conviene detectar estos casos subclínicos antes de que se manifiesten clínicamente. En el electrocardiograma hay latidos ectópicos ventriculares, depresión del segmento S-T, fibrilación auricular y taquicardia auricular paroxística, cambios ECG compatibles con hipocaliemia e hipovolemia. Clinicopatológicamente, hay incremento en la cinasa de creatinina; a la necropsia se observa necrosis del miocardio y lesiones hepáticas y renales. Las yeguas gestantes que no abortan y que se recuperan paren alrededor de tres a cuatro semanas después de la fecha esperada, y los potros son débiles y presentan baja viabilidad.

Lasalocida

En caballos, la DL_{50} de lasalocida es de 21.5 mg/kg y produce anorexia, inquietud, poliuria, disnea, ataxia progresiva, recumbencia, intentos fallidos por levantarse y muerte. Clinicopatológicamente se observa hipocalcemia, hipofosfatemia seguida de hiperfosfatemia, aumento de urea y ácido úrico e hiperglucemia. Dosis únicas de 47.5 mg/kg VO en burros no causaron mortalidad, pero al incrementar la dosis (57.5 mg/kg VO) sí la hubo.

Narasina

Produce anorexia, inquietud, poliuria, disnea, sudación, ataxia progresiva, recumbencia, intentos fallidos por levantarse y muerte.

Salinomicina

Produce signos clínicos indicativos de miocarditis, y macróscopicamente se observa fibrosis del miocardio.

Ivermectinas

Cuando se administran por vía IV ocasionan muerte súbita por reacción anafiláctica. Sin embargo, son seguras cuando se administran por VO en forma de pasta o se inyectan por vía IM, aun en animales jóvenes. No se recomienda su administración en potros menores de cuatro meses de edad. Al administrar 10.6 veces la dosis recomendada en un neonato de 16 h de edad, se observó incoordinación, presión de la cabeza contra objetos, depresión, ruidos intestinales aumentados, diarrea e hipoproteinemia por probable falla en la transferencia pasiva de inmunoglobulinas. El tratamiento es sintomático y el animal puede tardar en restablecerse hasta tres días. En caballos adultos no se han observado efectos adversos cuando se administra a razón de 1.2 mg/kg VO (seis veces la dosis recomendada); puede presentarse depresión, midriasis, ataxia, depresión respiratoria y caída del belfo inferior en todos los casos. En un estudio, dos de cuatro caballos que recibieron una dosis de 6 mg/kg vía IM (30 veces la dosis recomendada) y dos de ocho caballos a los que se les administró a razón de 3 mg/kg (15 veces la dosis recomendada) sufrieron midriasis, falta de respuesta pupilar a la luz y ceguera.

Otros antiparasitarios

El triclorfón en ponis induce diarrea en dosis de 10 mg/kg por vía sonda nasogástrica. Al administrarlo conjuntamente con oxfendazol por VO ocasionó diarrea, cólico, irritación oral e impactación intestinal. En caballos a los que se les administró triclorfón dos días antes de la anestesia con tiopental sódico, glicerilguayacol éter y halotano, se presentó aumento de la presión arterial pulmonar y de la aurícula derecha, así como disminución de la resistencia vascular pulmonar. En contraparte, la misma secuencia pero bajo anestesia fija con xilazina-ketamina no indujo los cambios referidos, aunque el tiempo de recuperación fue mayor.

Amitraz

El amitraz no debe utilizarse bajo ninguna circunstancia en equinos. Disminuye la motilidad intestinal y provoca alteraciones en el intestino grueso, las cuales no responden a los tratamientos ordinarios; la consecuencia final es la muerte del equino o la necesidad de eutanasia. Todos los signos de toxicosis por amitraz se deben a su acción sobre receptores adrenérgicos alfa, lo que ocasiona alteraciones en la coordinación de fibras musculares lisas y aumento de la absorción hidroelectrolítica a nivel de colon. Aunque se ha sugerido que el atipamezol (0.15 mg/kg IV), un antagonista alfa selectivo, puede disminuir los signos, su eficacia clínica es relativa. Xilazina y detomidina están contraindicadas, ya que pueden agravar el cuadro por ser agonistas alfa. A la palpación rectal se percibe timpanismo del colon y deshidratación de la materia fecal. Se ha postulado que la carga parasitaria en intestinos es de importancia para la toxicidad del amitraz.

Corticosteroides

Se les puede considerar gluconeogénicos y diabetógenos, ya que disminuyen la utilización periférica de glucosa y aumentan el almacenamiento de glucógeno hepático. Los efectos catabólicos pueden ocasionar reducción de masa muscular, desgaste óseo, adelgazamiento de la piel, pérdida de pelo y balance nitrogenado negativo. También se ha informado inhibición del crecimiento en animales jóvenes, así como de la respuesta inmunitaria y de la corteza suprarrenal. La respuesta inmunitaria se puede ver afectada por disminución de la actividad fago-

cítica de macrófagos y neutrófilos. Aunque hay informes en el sentido de que la administración de glucocorticoides no ocasiona RA, resulta difícil eliminar completamente las RA a estos fármacos. Se ha comentado que su toxicidad depende de la duración del tratamiento, así como de la potencia de glucocorticoides. Quizás la RA más obvia sea la insuficiencia suprarrenal inducida por una terapia prolongada con glucocorticoides.

En algunos experimentos con caballos, la administración de 12 mg de acetonida de triamcinolona seguida de 200 mg ocasionó a la tercera y cuarta semanas (después de dos semanas del último tratamiento) poliuria, depresión, pérdida de peso, neutrofilia, linfopenia, glucosuria y elevación de los valores de glucosa y de las enzimas transaminasa de aspartato (AST) y gamma-glutamiltransferasa (GGT), así como de ácidos biliares, y se detectó una supresión suprarrenal completa. Seis días después se presentaron casos de laminitis. Sin embargo, cabe señalar que el hiperadrenocorticismo inducido por glucocorticoides exógenos es menos común que el debido a adenoma o hiperplasia de hipófisis.

La administración intraarticular de corticoides puede ocasionar respuestas inflamatorias, artritis séptica, metaplasia ósea o artropatías. La respuesta inflamatoria es aséptica y se da por la suspensión de microcristales de los ésteres corticoides; la incidencia es de ~2% y varía con el tipo de preparado que se utilice. La artritis séptica se puede presentar por contaminación al momento de la artrocentesis o por depósito hematógeno de la bacteria en una articulación con resistencia disminuida a la infección a causa del corticosteroide. Las metaplasias óseas se deben al depósito de corticoides de larga duración en los tejidos blandos periarticulares; se desconoce la causa de este efecto, pero se sospecha que el vehículo de los corticoides de larga duración es el responsable, ya que no se ha observado este fenómeno con corticoides de corta duración. Las artropatías por corticoides se presentan cuando ya hay una lesión en el cartílago articular o cuando no se da el descanso apropiado después de la terapia. Este tipo de padecimientos se caracterizan por acelerada destrucción articular con signos de claudicación, aumento del tamaño articular por distensión capsular y crecimiento de hueso nuevo osteofítico, reducción del rango de movimientos y crepitaciones. Los cambios se pueden presentar con una sola aplicación, por ejemplo, de 125 mg de acetato de metilprednisolona, y pueden perdurar por más de 16 semanas.

Puede haber decremento de la elasticidad del cartílago, del recuento de glucosaminoglucanos y ácido hialurónico con disminución de la viscosidad del líquido sinovial y degeneración progresiva del cartílago. A la necropsia se observa adelgazamiento de la membrana sinovial, presencia de placas en la membrana sinovial y aspecto rugoso del cartílago articular. Cuando se administran corticoides en una articulación implicada en una fractura, la lesión se exacerba más que en aquellos casos que no reciben corticoides. Es posible que esto último se deba a que los corticoides retardan el proceso de curación de la fractura y a que reducen la inflamación sinovial mitigando el dolor y permitiendo mayor funcionalidad, con lo que empeora la osteoartrosis.

En caballos con uveítis, la administración prolongada (meses a años) e intermitente o continua de corticoides por vía oftálmica puede ocasionar depósito de Ca^{2+} en la membrana basal del epitelio corneal interpalpebral, además de retardar la cicatrización y ocasionar infecciones graves en los sitios de la queratectomía.

Antiarrítmicos cardiacos

Quinidina

La quinidina tiene intervalo terapéutico estrecho; debe tenerse especial cuidado para evitar un *flúter* (aleteo auricular arrítmico), que provocaría fibrilación ventricular, potencialmente letal. Tampoco se le debe utilizar en casos de insuficiencia cardiaca congestiva (ICC). Para evitar la aceleración potencial de la frecuencia ventricular producida por la quinidina, generalmente se premedica al paciente con glucósidos digitálicos. Sin embargo, se debe tener cuidado cuando se combine con digoxina, ya que los valores plasmáticos de ésta aumentan con la administración conjunta de quinidina y pueden inducir toxicosis.

Algunos efectos indeseables de la quinidina incluyen aumento de volumen de la mucosa nasal (lo que puede obstruir el paso del aire), urticaria, laminitis, malestar gastrointestinal, colapso cardiovascular, bloqueo auriculoventricular (AV), otras arritmias o muerte súbita. Induce prolongación de los intervalos PR, QRS y QT. Las dosis orales que exceden los 40 mg/día predisponen a efectos indeseables. Las concentraciones terapéuticas fluctúan entre 2.5 y 5 µg/ml, y concentraciones mayores de 5 µg/ml son tóxicas. No se logra convertir una fibrilación auricular a ritmo sinusal durante el periodo en que se presentan los efectos tóxicos de la quinidina o cuando la concentración plasmática es mayor de 5 µg/ml. Puede inducir reacciones alérgicas y es un inhibidor del sistema microsómico, por lo que aumenta el efecto de muchos anestésicos y tranquilizantes. La quinidina está contraindicada en pacientes con bloqueo cardiaco completo, pues les induce paro cardiaco y muerte. Según Brumbaugh, se pueden utilizar bicarbonato de sodio (0.5-1 meq/kg IV) y líquidos poliiónicos para revertir temporalmente los signos.

Procainamida

Su metabolito activo (N-acetilprocainamida) tiene vida media más larga y se puede acumular después de dosis múltiples. En pacientes con ICC se elevan las concentraciones plasmáticas de la procainamida y de la N-ace-

tilprocainamida debido a un descenso en la excreción urinaria y a la hidrólisis sanguínea de la procainamida. Su efecto tóxico se manifiesta por un alargamiento del intervalo QT mayor de 50%. Además, se pueden presentar arritmias adicionales, bloqueo AV, bradicardia, taquicardia o hipotensión.

Lidocaína

El intervalo terapéutico va de 1 a 5 ml (incluyendo lidocaína y metabolitos). Por lo general, las concentraciones mayores de 8 µg/ml son tóxicas. Los signos clínicos de toxicosis incluyen fasciculaciones nerviosas que avanzan a convulsiones y que pueden mitigarse con diazepam a razón de 0.1-0.2 mg/kg IV. Hay además hipotensión, efectos cronotrópicos e inotrópicos negativos, ensanchamiento del complejo QRS, bloqueo cardiaco y, paradójicamente, arritmias ventriculares. Es muy importante que se verifique que la lidocaína no contenga adrenalina. Para administrar la lidocaína se aconseja utilizar solución salina o de Ringer, pues otras soluciones poliiónicas son químicamente antagónicas.

Fenitoína

La fenitoína es químicamente muy inestable y no se debe aplicar junto con ninguna otra sustancia. No se recomienda la administración IM ya que se cristaliza en los tejidos, los necrosa e impide una absorción adecuada.

Antiarrítmicos de clase II

Propranolol. No se debe administrar en casos de bloqueo AV profundo o ICC, cuando las concentraciones son evidentemente letales debido a la drástica disminución del inotropismo cardiaco. Puede favorecer el broncoespasmo en pacientes predispuestos, y tiene un impacto definido sobre la presión arterial y el corazón, induciendo hipotensión, bradicardia y descenso del gasto cardiaco. Es recomendable disponer de teofilina (5 mg/kg VO) o salbutamol (8 µg/kg IV) para contrarrestar el broncoespasmo y dobutamina (1-5 µg/kg/min) o isoproterenol (0.4 µg/kg/min) en caso de colapso cardiovascular. Cuando se utilizan conjuntamente propranolol y digitálicos pueden producir diversos grados de bloqueo cardiaco. En un caballo medicado con propranolol u otros bloqueadores adrenérgicos beta, la aplicación de casi cualquier narcótico puede inducir un colapso cardiovascular potencialmente letal.

Antiarrítmicos de clase III

Bretilio. Disminuye el tono adrenérgico y, por ende, causa hipotensión grave. La administración de bretilio está contraindicada en pacientes anestesiados con compuestos halogenados, ya que sensibilizan al corazón a los efectos arritmogénicos de las catecolaminas endógenas y pueden producir arritmias ventriculares de larga duración. Además, el bretilio por sí solo puede inducir diarrea, congestión nasal, dolor abdominal, bradicardia o eritema cutáneo.

Antiarrítmicos de clase IV

Bloqueadores de los canales de Ca^{2+}. Tienen efectos inotrópicos negativos, por lo que no deben administrarse a pacientes con ICC y debe vigilarse que no provoquen una caída drástica de la presión arterial. Tampoco deben ser coadministrados con bloqueadores beta, debido al efecto depresor que ambos producen sobre el corazón. También se pueden presentar bradicardia sinusal y bloqueo cardiaco por depresión directa de la velocidad de disparo del nodo sinoauricular (SA) y de la conducción del nodo auriculoventricular.

Glucósidos digitálicos. La dosis diaria de mantenimiento, una vez digitalizado el paciente, es de ⅛ a ¼ de la dosis de digitalización. Sin embargo, es recomendable el seguimiento con electrocardiograma (ECG) y por medio de la concentración plasmática del fármaco para hacer los ajustes necesarios. En un estudio en caballos y burros en lo que se utilizó digoxina a la dosis recomendada para el tratamiento de FCC, se encontró que los valores del fármaco eran tóxicos e inadecuados en 17 y 54% de los casos, respectivamente.

La ouabaína es más tóxica que la digitoxina o la digoxina. Concentraciones plasmáticas de digoxina de 0.5-2 ng/ml no son tóxicas en caballos, pero no se deben exceder los 2.5 ng/ml. La digoxina puede ocasionar depresión, anorexia, bradicardia, alteraciones en la conducción AV, alargamiento del intervalo QRS y aumento de la excitabilidad auricular y ventricular. Además, se presenta isquemia cardiaca y reducción del gasto cardiaco debido a un argumento no productivo de la contractilidad cardiaca, que sólo induce aumento del consumo de oxígeno y de la resistencia vascular periférica. También se ha observado depresión, pérdida del apetito o diarrea. Hipocaliemia, hipoproteinemia, fallo renal, deshidratación, o interacción con quinidina o verapamilo pueden potencialmente incrementar la toxicidad de la digoxina. Cuando se combinan glucósidos digitálicos más quinidina para el tratamiento de ICC, primero se administra el glucósido digitálico o en su defecto se administran simultáneamente los dos fármacos, ya que existen riesgos considerables si se administra primero la quinidina, pues es un inotrópico negativo. No deben utilizarse digitálicos en casos de bloqueos de segundo grado o AV completo.

Reacciones adversas en bovinos

Los efectos adversos de los fármacos aplicados a bovinos generan 1-2.5% de reacciones adversas o interacciones

indeseables, pero dependiendo de la destreza y el conocimiento de la farmacología que tenga el clínico, así como de circunstancias como raza, clima, presencia de aditivos en el alimento, entre otros, se ha informado 18.6-25% de efectos adversos a diversos fármacos. Esta diferencia es indicativa de la poca investigación farmacológica, así como de la alta sensibilidad de los bovinos a los fármacos. El conocimiento de los efectos adversos de los fármacos en bovinos deberá ser tomado con extremada precaución, ya que no ocurren en todos los animales en todos los casos y no se pueden hacer extrapolaciones directas pues hay diferencias debidas a especie, raza, sexo, edad, estado fisiológico, manejo, etcétera.

Antimicrobianos

Betalactámicos

Como en la mayoría de las especies, en bovinos se han informado reacciones de hipersensibilidad, y es la penicilina G IV la que produce las reacciones más graves como disnea, ptialismo, prurito, fiebre, reacciones articulares, edema en cabeza o perineo, angiedema y diarrea entre otras. Se ha visto que cuando los vehículos contienen carboximetilcelulosa aumenta el porcentaje de reacciones adversas, principalmente efectos locales en las aplicaciones intramamarias.

Penicilina G potásica. Los efectos adversos de este antibiótico por vía IV en becerros acidóticos son hipercaliemia, malabsorción y trastornos en la flora intestinal. Se ha estimado un 1% de reacciones adversas a las penicilinas en animales gestantes.

Se estima que las penicilinas preconstituidas generan cuatro veces más reacciones alérgicas que las penicilinas en polvo. Las razones para ello son la gran cantidad de ingredientes necesarios para estabilizar la penicilina, la exposición de penicilinas al sol, que libera la procaína, y sobre todo la presencia de carboximetilcelulosa en dichos preparados.

Penicilina benzatínica. El veterinario tiene la creencia de que esta penicilina puede brindar protección hasta por tres a cinco días. En realidad sólo aumenta la gravedad de una reacción alérgica, no brinda concentraciones terapéuticas y deja residuos en carne y leche por un mes o más. En parte por estas razones ha sido prohibida su venta en la Comunidad Europea.

Cefalosporinas

Muchas de las cefalosporinas que se usan en México no han sido aprobadas por la FDA para tratamientos sistémicos en ganado, a excepción del ceftiofur. Sin embargo, dada la similitud que presenta con las penicilinas, puede afirmarse que se llegan a presentar reacciones de hipersensibilidad. No es extraño que una sobredosis genere diarrea en becerros y que los preparados preconstituidos puedan ocasionalmente dar lugar a inflamación grave en el sitio de aplicación. No obstante, la mayor parte de estas cefalosporinas (cefotaxima, ceftriaxona, cefoperazona y ceftiofur) son en extremo seguras.

Aminoglucósidos

La nefrotoxicidad de los aminoglucósidos es bien conocida y puede llegar a dañar al feto en vacas gestantes, lo cual puede ser inducido por dos a tres dosificaciones. Se reconoce que todos los aminoglucósidos son capaces de inducir nefrotoxicosis. Se ha visto que la aplicación IV de aminoglucósidos disminuye drásticamente las concentraciones séricas del Ca^{2+}; de hecho se recomienda no administrar aminoglucósidos en fechas previas o durante parto y ordeño.

Neomicina. Se ha demostrado que este fármaco es el más tóxico por vía parenteral del grupo de los aminoglucósidos. Puede inducir diarrea, síndrome de malabsorción, disnea, ataxia y reacciones alérgicas con colapso cardiovascular, particularmente después de una segunda administración. Sólo se ha documentado daño auditivo con neomicina. Además, los aminoglucósidos pueden inducir bloqueos neuromusculares, principalmente en animales anestesiados o débiles. El bloqueo se atribuye a disminución en la biodisponibilidad del calcio.

Kanamicina. Se le ha relacionado con efectos letales, y al administrar aminoglucósidos con soluciones de Ca^{2+} se anulan los efectos benéficos del Ca^{2+} en vacas con hipocalcemia. Se recomienda prolongar los intervalos de dosificación, ajustar las dosis según edad y peso del animal y determinar los valores séricos de creatinina para administrar un aminoglucósido a un animal con hipocalcemia e infección concurrente.

Estreptomicina. El sulfato de estreptomicina puede llegar a inducir dermatitis cuando se administra superficialmente o por vía intramamaria; en aplicaciones sistémicas puede llegar a inducir reacciones anafilácticas.

Sulfonamidas

Se han informado efectos adversos a las sulfas desde 1942, entre ellos agranulocitosis transitoria, anemia hemolítica, leucopenia, ictericia, neuritis periférica y desmielinización central, principalmente si los animales se encuentran deshidratados y con daño renal. Dosis en bolo inyectadas inducen debilidad muscular, ataxia, ceguera y colapso cardiovascular. Se han llegado a observar reacciones anafilácticas, y aunque existen preparados para aplicación IM o SC, se prefiere la aplicación IV lenta pues en los primeros casos pueden generarse induraciones y abscesos estériles.

Tetraciclinas

El efecto adverso más común de las tetraciclinas es la inducción de desbalances en la flora intestinal y vaginal, lo que genera micosis y decremento de la absorción de glucosa y otros componentes nutricios por diarreas prolongadas. La mayoría de las tetraciclinas inducen daño renal y hemoglobinuria cuando se administran en animales deshidratados, débiles, estresados o cuando se ha aplicado una sobredosificación. Estos efectos pueden incrementarse si además de todo se administran en animales con hipoperfusión renal, efecto que se ha atribuido al uso de productos caducados; se observa también daño hepático y cerebral a la necropsia. La única tetraciclina segura en animales con insuficiencia renal es la doxiciclina.

No se recomienda la administración IM de tetraciclinas por la irritación grave e incluso la necrosis que produce en la zona de aplicación. Se ha propuesto administrar dosis bajas IV con lapsos de 5 min para contrarrestar el decremento del Ca^{2+} sérico. Dada la capacidad de las tetraciclinas de quelar los iones Ca^{2+}, se ha restringido su administración en vacas gestantes, debido a que pueden llegar a interferir en la formación y el desarrollo óseos del feto o becerro. La dentina se puede ver afectada por la precipitación de iones Ca^{2+}. Se ha establecido que esta familia de antibacterianos posee un efecto antianabólico, que puede verse aumentado en terapias conjuntas con corticosteroides. En vacas gestantes las tetraciclinas pueden llegar a inducir ototoxicosis y daño renal.

Oxitetraciclina. La oxitetraciclina administrada en animales anestesiados con metoxifluorano induce nefrotoxicosis grave, en ocasiones letal. La oxitetraciclina puede inducir colapso cardiovascular cuando se administra IV en dosis terapéuticas, efecto que se atribuye al propilenglicol de muchas formulaciones y a la lidocaína que en ocasiones se añade al preparado; en un pequeño porcentaje de animales ésta causa arritmias cardiacas graves.

Clortetraciclina. No se recomienda la administración intramamaria de clortetraciclina debido al grave daño glandular que provoca. Se han informado reacciones tipo B para la clortetraciclina posteriores a una dosificación IV, tales como ptialismo, disnea, edema pulmonar y en algunos casos muerte. El borogluconato de Ca^{2+} previenen el daño de las dosificaciones IV rápidas. El efecto antianabólico agrava los estados de insuficiencia renal ya que incrementa la degradación de proteínas.

Cloranfenicol. A pesar de que no se ha aprobado su empleo en especies de consumo humano, es de uso común en el ganado. Al parecer en esta especie no se produce el síndrome del niño gris observado en seres humanos, aunque existe un informe de toxicosis de la médula ósea posterior a un tratamiento de 60 mg/kg durante seis semanas, terapia no utilizada en esta especie; se ha repetido este mismo tratamiento pero no se obtuvo una signología similar. El cloranfenicol se ha implicado en problemas de malabsorción y diarrea secundaria en becerros, así como en decremento de la ganancia de peso en dosis terapéutica y dosis altas. Si entre los vehículos se encuentra propilenglicol se podría producir un colapso cardiovascular. La aplicación intraarterial de cloranfenicol induce la muerte en ~5 min, con disnea, convulsiones y hemorragias en varias partes del SNC. El cloranfenicol suprime la respuesta inmunitaria y también inhibe el sistema microsómico enzimático; el efecto clínico y la utilidad de estos efectos no han sido establecidos para el ganado.

Macrólidos

Eritromicina. No es tóxica a la dosis terapéutica, pero en tratamientos prolongados se puede provocar desbalances en la flora intestinal, amén de que se le puede considerar ligeramente procinética (aumenta la motilidad gastrointestinal).

Lincomicina. Al administrar lincomicina por VO se induce en el ganado aumento de la acidez ruminal. En dosis de 5 a 20 ppm en la dieta induce paralisis ruminal y descenso de la producción láctea e incluso se ha implicado la contaminación del pienso con lincomicina en casos de cetosis masivas en el hato. Se han informado también casos de cetosis por lincomicina y clindamicina en dosis extremadamente bajas, tanto por vía parenteral como por la oral. En particular, con la aplicación IM de lincomicina se presenta a menudo diarrea con modificaciones considerables en la flora ruminal y del colon.

Espiramicina. Induce edema, signología de dolor mamario y edema facial cuando se aplica como infusión intramamaria.

Polimixinas

Las sales metanosulfonadas son mejor toleradas que las sales sulfato. Por vía parenteral estas últimas pueden inducir liberación de histamina, que provoca bloqueos neuromusculares y toxicosis renal. Representan un peligro para los consumidores ya que se eliminan de la vaca lechera con vida media de eliminación muy variable que va de 3.5 hasta 14 h, por lo que su periodo de retiro no es constante. A menudo se aplican sobredosis (>2 mg/kg/más de 2-3 días) que dañan gravemente la función renal, y el veterinario sólo percibe la baja en la producción.

Nitrofuranos

Es reconocida la toxicidad de los nitrofuranos en el ganado; aun en dosis terapéuticas pueden inducir temblores musculares, convulsiones, neuritis periférica, perturbaciones gastrointestinales y reacciones alérgicas.

Nitrofurazona. Incluso en dosis bajas puede llegar a provocar parálisis del tren posterior; en dosis mayores puede inducir convulsiones.

Furazolidona. La furazolidona por VO, aun en dosis bajas, provoca una marcada reducción en la ingesta diaria de alimento; si se le administra antes de la dentición, los dientes al brotar presentan manchas amarillas. A pesar de su uso en becerros, los encargados de esta etapa de la producción aún no logran identificar que hay animales más susceptibles que presentan desde postración hasta excitación y convulsiones con sobredosis de furazolidona. En adultos y en becerros la sobredosis de nitrofuranos en general induce muerte con grave signología nerviosa y hemorragias, particularmente en el corazón.

Tirotricina. Provoca hemólisis y hemorragias cuando se utiliza en infusiones en tratamientos de mastitis.

Griseofulvina. Disminuye la espermatogénesis cuando se le utiliza en dosis altas, y se le ha llegado a asociar con daño renal en animales gestantes.

Azoles

Ketoconazol, itraconazol y fluconazol inhiben la esteroidogénesis y pueden inducir trastornos en el desempeño de sementales.

Tiamulina

Induce convulsiones y trastornos nerviosos, principalmente en becerros; se sabe que, aplicada por vía IV o en dosis elevadas, provoca ataxia, taquicardia, ptialismo, temblores musculares, nistagmos, midriasis e irritaciones tisulares en el sitio de aplicación.

Antiparasitarios

El ganado es notablemente resistente a los efectos adversos de los fármacos antiparasitarios; sin embargo, se ha documentado una serie de efectos adversos. Algunos benzimidazoles son teratógenos (oxfendazol, parbendazol, cambendazol y albendazol), aunque esto está más documentado en ovinos que en bovinos. Pueden provocar artrogriposis, anquilosis e hipoplasia ósea en ciertos individuos. Es sabido que el sulfóxido de albendazol es en extremo irritante, y aun aplicado por vía SC puede inducir abscesos e induraciones. El cambendazol en dosis de 98.5 mg/kg induce derrame pleural, linfadenopatía, edema pulmonar, hepatomegalia y muerte. Se han informado muertes con dosis de 25 mg/kg. El febantel puede llegar a ser embriotóxico cuando se le administra en sobredosis.

Imidazoles

Inducen signología nicotínica letal cuando se sobredosifica, por ejemplo, levamisol al doble de la dosis terapéutica. Tartrato de morantel y pamoato de pirantel son fármacos relativamente seguros; sin embargo, en dosis altas (cinco veces la dosis terapéutica) llegan a inducir ataxia, temblores musculares, cólicos y diarrea.

Oxiclosanida

Induce diarrea, anorexia y signología de depresión, principalmente si existen antecedentes de daño hepático; si se administran dosis muy elevadas pueden provocar convulsiones en 33% de los animales medicados; además, en días posteriores al tratamiento se han presentado leucopenia, hipohemoglobinemia y muerte.

Rafoxanida

Dependiendo de la dosis, induce diarrea, anorexia, midriasis y ceguera; la muerte sólo ocurre con dosis más altas.

Nitroxinil

Tiene un estrecho margen de seguridad, y aun en dosis terapéuticas induce aumento de las frecuencias cardiaca y respiratoria. Dosis del doble de lo recomendado pueden provocar colapso cardiorrespiratorio.

Monensina sódica

Es tóxica para el ganado en dosis ligeramente superiores a las terapêuticas, que provocan lesiones graves en SNC y aparato digestivo, y desbalance de líquidos y electrólitos. Las sobredosis inducen fácilmente la muerte de los animales.

Dimetridazol

Disminuye la ingesta de alimento y la producción de leche.

Imidocarb, clorhidrato

Dependiendo de la dosis puede inducir ptialismo, secreción nasal serosa, diarrea, disnea, temblores musculares, incoordinación, poliuria y la muerte.

Lindano

La toxicosis incluye signología de excitación seguida de depresión que a menudo terminan en muerte.

Ivermectina

Se ha observado que la administración de ivermectina o avermectina a becerros cebú debilitados puede generar toxicosis agudas que no responden a tratamiento alguno. Esto se acentúa si los animales fueron bañados anteriormente con amitraz o si por alguna razón se les inyectó xilazina o detomidina. Los signos son depresión, colapso y muerte. Aún no se conoce antídoto.

Anestésicos

Este tipo de fármacos fácilmente inducen efectos adversos, en especial reacciones tipo A. Durante la anestesia general el principal riesgo de todos ellos es la broncoaspiración por exceso de salivación, regurgitación de material ruminal o ambas cosas. Además, se da por hecho que un bovino en decúbito (esternal o costal) presenta una grave disminución de la capacidad ventilatoria y la consecuente acidosis por la recumbencia. Si por cuestiones de manipulación quirúrgica se le coloca apoyo dorsal, la presión de las vísceras sobre la cava induce colapso cardiovascular rápido y la muerte por oclusión del retorno venoso. El decúbito aumenta la regurgitación del contenido ruminal.

La atropina aumenta la viscosidad de la saliva, además de poseer una vida media corta y no se recomienda su uso.

Es importante establecer que no existe un tranquilizante ideal en bovinos; la FDA no ha aprobado el uso de xilazina ni detomidina. Sin embargo, son los tranquilizantes más utilizados en esta especie. En ciertas circunstancias la estimulación adrenérgica alfa puede acelerar el parto. La FDA no ha aprobado el uso de las fenotiazinas en el ganado por inducir regurgitación, hipotensión arterial, hipotermia y depresión fetal. Otros tranquilizantes como la reserpina no son recomendables en bovinos, debido a que provocan la muerte de los animales; la clorpromazina induce excitabilidad del SNC. Por su parte, la xilazina disminuye la capacidad pulmonar y provoca atonía ruminal, principalmente cuando se aplican dosis altas; si se administra a vacas gestantes durante el tercer tercio de la gestación puede llegar a inducirles aborto y retención de membranas fetales. Todos estos efectos se relacionan con los efectos agonistas sobre receptores adrenérgicos alfa. Asimismo se ha informado disminución de la frecuencia cardiaca y la presión arterial, incremento en el volumen de orina (seis a siete veces de lo normal). La aplicación de xilazina intraarterial está más documentada en caballos, pero aun en bovinos induce convulsiones a menudo letales; un posible antídoto es el clorhidrato de tolazolina, que antagoniza la mayoría de los efectos de la xilazina. Este fármaco puede encontrarse en la línea humana.

Como en la mayoría de las especies, en bovinos las sobredosis de barbitúricos inducen deficiencia respiratoria y colapso cardiovascular. Si se les administra perivascularmente pueden inducir flebitis y necrosis del tejido. Se ha demostrado que el pentobarbital es el responsable del efecto de "dientes rosas" provocado por la síntesis del ácido aminolevulínico que se localiza en este tejido, además de inducir una peligrosa anestesia prolongada en becerros.

Se han observado efectos alérgicos e incluso anafilácticos de la anestesia local con lidocaína (xilocaína), y al igual que en otras especies las sobredosis inducen excitabilidad, temblores, convulsiones y dificultad respiratoria atribuida a parálisis muscular; es posible que esto desemboque en depresión miocárdica, colapso cardiovascular y dilatación arteriolar. Es importante que el veterinario *no* aplique lidocaína con adrenalina durante la anestesia epidural, pues tal combinación induce a menudo necrosis medular irreversible. Si se aplica accidentalmente una dosis de lidocaína-adrenalina IV se pueden generar arritmias cardiacas graves, a menudo letales.

La procaína es menos tóxica que la lidocaína o la tetracaína. La procaína llega a inducir taquicardia, hipotensión y una respiración superficial al aplicarla epiduralmente al 2%. La lidocaína al 2% puede llegar a inducir parálisis permanente de los miembros posteriores.

Los anestésicos inhalados, como halotano y metoxifluorano, son poco utilizados en la clínica bovina. Experimentalmente el halotano es capaz de inducir hipotensión grave y decremento de la capacidad pulmonar no obstante su capacidad de relajar la musculatura bronquial. La combinación de metoxifluorano y tetraciclinas ha sido vinculada con daño hepático y depresión fetal. Aunque rara vez se utiliza la D-tubocurarina C_1 en el ganado, se le atribuye un efecto de incremento en la secreción salival y bronquial, descenso de la presión arterial y espasmos bronquiales, relacionados con la liberación de histamina, y al final la muerte atribuida a broncoaspiración y paro respiratorio.

Corticosteroides

Como en la mayoría de las especies, en los bovinos disminuyen los mecanismos de defensa y no deben administrarse después de la vacunación; abaten drásticamente la producción láctea y favorecen la diseminación de infecciones micóticas y virales. Cuando se les aplica crónicamente inducen insuficiencia renal, úlceras corneales, disminución del Ca^{2+} óseo y proliferación de infecciones latentes. Son capaces de inducir alergias paradójicas.

Corticosteroides sintéticos

Se ha visto que cuando se utilizan para inducir el parto disminuye la viabilidad del producto y aumenta el porcentaje de retenciones placentarias; la administración conjunta de prednisolona y tianfenicol o florfenicol induce disnea y dificultades respiratorias además de proliferación coccidiana.

Antiinflamatorios no esteroideos

Son ampliamente utilizados en la clínica cotidiana. El uso de los AINE representa más ventajas que desventajas en el control de la mastitis, pero sólo en los casos de meglumina de flunixina y ácido acetilsalicílico se ha

demostrado que no interfieren en los mecanismos de defensa.

Ácido acetilsalicílico

Este fármaco produce una serie de efectos adversos, como necrosis papilar en animales deshidratados y efectos teratógenos con aplicaciones crónicas en vacas gestantes, por ejemplo cierre prematuro del conducto arterioso (que genera becerros con poca viabilidad por hipertensión pulmonar que desemboca en cuello de botella y un síndrome como el del mal de alturas).

Fenilbutazona

Aumenta la formación de úlceras abomasales, posiblemente por su cinética de orden cero, que le permite un efecto acumulativo en dosificaciones múltiples.

Vitaminas y electrólitos

Se considera que las vitaminas tienen un efecto benéfico múltiple con efectos adversos mínimos. Sin embargo, se ha documentado que las sobredosis de vitamina A inducen hiperestesia, daño en el cartílago epifisiario, dolor óseo y articular, cambios morfológicos de la pezuña, alopecia y reacciones alérgicas. Algunos de estos efectos se han observado también en las sobredosis de vitaminas B, D y E. Varias formas de vitamina D son comúnmente sobredosificadas en bovinos, en los que inducen precipitación de cristales de Ca^{2+} en tejidos blandos, anorexia, disminución del consumo de agua y daño hepático.

Las aplicaciones rápidas o excesivas de Ca^{2+} inducen disritmias o asístoles; cuando se administra Ca^{2+} y metionina se inducen estados de coma. La aplicación de lactato de sodio junto con vitaminas y Ca^{2+} provoca abortos. Otro efecto adverso que se puede presentar es la hipercalcemia posterior a una aplicación IV de Mg^{2+}. Se ha observado que el cobre parenteral (pero no el glicinato de cobre) produce una reacción inflamatoria grave en el sitio de aplicación y ataxia. El cobre es considerado tóxico en el ganado, y se ha visto que disminuye la tasa de concepción y la libido en los toros. No se recomiendan en el ganado los preparados parenterales de hierro; si se llegan a aplicar deben emplearse dosis extremadamente bajas para evitar hepatotoxicosis.

Otros fármacos

En el caso de algunos medicamentos es difícil determinar si los efectos adversos son reacciones producidas por el fármaco o si se deben a la susceptibilidad del individuo. Tal es el caso de los fármacos que actúan sobre el SNA; la atropina incrementa la viscosidad de la saliva y en dosis altas induce taquicardias, hiperpnea, midriasis, ataxia, temblores, convulsiones y dificultades respiratorias. Las sobredosis de carbacol, metacolina, betanecol y fisostigmina provocan fácilmente, en animales débiles, reacciones muscarínicas y nicotínicas. El veterinario debe aceptar que atropina, belladona y bencetimida son anticolinérgicos que disminuyen la hipersecreción intestinal durante la diarrea (especialmente por *E. coli*). No actúan como antidiarreicos disminuyendo la motilidad intestinal, ya que la diarrea está más relacionada con un intestino flácido con hipomotilidad y bajo tono. Así, un efecto de estos antidiarreicos una vez dosificados en dosis excesivas o por más de tres ocasiones es parálisis intestinal y perpetuación de la diarrea. En este sentido, el mejor antidiarreico es la loperamida (agente narcótico antihipersecretor y que aumenta la motilidad intestinal). No se le debe administrar en dosis de más de 1.6 mg/becerro, pues se pueden presentar efectos adversos GI y sobre todo excitación o depresión del SNC, a menudo con muerte.

Los glucósidos cardiacos son potencialmente peligrosos en el ganado, por su estrecho margen de seguridad; son capaces de reducir la degradación de celulosa, así como de inducir diarrea, cólicos, hiperexcitabilidad y otra serie de efectos adversos.

En el ganado, los efectos adversos del uso de hormonas se encuentran estrechamente relacionados con el estado fisiológico del animal; de la gran variedad de efectos adversos que se observan al aplicar fármacos hormonales muy pocos son documentados. La insulina se vincula con reacciones de hipersensibilidad. Aunque los extractos tiroideos incrementan la producción láctea, inducen cambios conductuales y osteoporosis. Los análogos de la somatotropina bovina elevan la incidencia de mastitis y disminuyen la actividad reproductiva y la tolerancia al calor. La progesterona induce depresión del SNC e incluso anestesia. Las sustancias estrogénicas utilizadas como promotores del crecimiento se han relacionado en machos con feminización, oligoespermia y granulomas espermáticos, y en hembras se les ha relacionado con hiperplasia del tracto genital, disminución del porcentaje de concepciones, aumento en la predisposición a mastitis y retardo de la pubertad. Está contraindicado el uso de esteroides anabólicos (acetato de trembolona, zeranol) en pies de cría, ya que inducen alteraciones en el desarrollo genital de los animales jóvenes e infertilidad en adultos.

Otros efectos adversos bien conocidos en el ganado incluyen hipotensión arterial con el propilenglicol, vehículo común de muchas formulaciones. El óxido de zinc en dosis altas disminuye el Ca^{2+} sérico. Las dietas altas en cobre inducen infertilidad temporal, el cloruro de potasio disminuye la población bacteriana ruminal y los laxantes (aceite de ricino, aceite de linaza, etc.) inducen toxicosis letal con tromboembolismo pulmonar y trastornos del sistema nervioso central.

Diabetes

58 Introducción al tratamiento de la diabetes

Este capítulo comprende:

Introducción

La insulina es una hormona antidiabética producida por los islotes de Langerhans; químicamente es una proteína de 51 aminoácidos con peso molecular de 6 000 Da. Estructuralmente consta de dos cadenas de polipéptidos designadas, A y B. La cadena A contiene un puente disulfuro que cambia dependiendo de la especie en las posiciones 8, 9 y 10. Las insulinas de cerdo, perro y ser humano tienen composición similar y sólo cambian en el carboxilo terminal. Las insulinas de cerdo y de bovino tienen alanina en esta posición, mientras que en la humana hay treonina. La insulina es relativamente estable a pH de 2.5 a 3.5. Hasta el año 2000 las insulinas comerciales eran combinaciones de bovino y cerdo. Desde entonces, para disminuir la antigenicidad se producen por tecnología de DNA recombinante; en veterinaria cada vez se utiliza más la insulina de uso humano.

La insulina humana es la más similar a la de cerdo, y la de bovino a la de gato; por ello un gato no responde adecuadamente a la insulina humana o puede tener anticuerpos contra ésta; la insulina de cerdo estructuralmente es más parecida a la de perro, y por lo tanto es la mejor elección para esta especie.

Estandarización

La estandarización de la insulina se refiere a la uniformidad en el peso de la insulina para internacionalizar las dosis. El estándar actual es de 24 U (unidades) por miligramo (mg). Anteriormente el estándar se basaba en la actividad hipoglucemiante en conejos.

Los principales factores que afectan la absorción de insulina son pH, tamaño de cristales, uniones de zinc y unión de la protamina. Actualmente la insulina comercial tiene 100 unidades.

Clasificación

Por conveniencia, los tipos de insulina se clasifican con base en su actividad en insulinas de acción rápida, corta, larga e intermedia e insulinas combinadas.

Insulina de acción rápida

La insulina de cristales regulares comienza a actuar rápidamente, y ejerce su efecto máximo en 1-5 h aun después de la aplicación SC; el efecto dura 4-10 h. Es la única que puede administrarse por la vía SC, IM o IV. Se utiliza principalmente al inicio de la enfermedad en animales descompensados, cuando se requiere de un efecto rápido. Debido a que se precipita rápidamente se prepara con cloruro de zinc. El pH neutro mejora la estabilidad.

Insulina de corta duración

Se usa principalmente para terminar la hiperglucemia posprandial. Su efecto máximo se logra 0.5-1.5 h después de la inyección y dura <6 h. Es un producto relativamente nuevo.

Insulina de larga duración

En perros y gatos logra mantener su efecto hasta 4-16 h. En gatos su absorción se retarda tanto que su efecto a veces no es el deseable. La insulina glargina es un producto de este tipo que se ha hecho popular en veterinaria, principalmente en gatos.

Insulina de acción intermedia

En perros y gatos, este tipo de insulina logra un pico de acción en 2-10 h con duración de 4-12 h. El perro responde adecuadamente, pero no el gato.

Insulinas combinadas

Se utilizan para disminuir la glucemia posprandial, principalmente en seres humanos. Son combinaciones de efecto corto, intermedio o largo. El problema más frecuente es lograr que sean compatibles por el pH.

Propiedades

Estabilidad

Éste es un punto crítico. A temperatura ambiente puede mantenerse hasta por un mes. No debe exponerse a altas temperaturas ni a la luz solar. Siempre debe agitarse y nunca congelarse.

Factores que afectan la absorción de la insulina

1. Volumen de la dosis. Como en el caso de otros compuestos, al administrar grandes volúmenes se retarda la absorción.
2. Sitio de administración. El aplicarla en sitios móviles favorece su absorción.
3. Condición de la piel. Un tejido dañado retarda la absorción.

4. Variabilidad individual. Una misma insulina tiene diferente efecto en cada individuo, por lo que se requiere de un monitoreo individual.

Interacciones

Entre los fármacos que se sabe alteran el efecto hipoglucemiante de la insulina se encuentran corticosteroides, anticonceptivos, diltiazem, dobutamina, tiazidas, albuterol, danazol, terbutalina y fenotiazinas.

Entre los que potencian el efecto de la insulina están alcohol, esteroides anabólicos, bloqueadores adrenérgicos beta, salicilatos, tetraciclinas, inhibidores de la ECA y de la MAO.

Resistencia

Para determinar por qué la diabetes no se controla deben considerarse una gran cantidad de factores. La resistencia a la insulina se define como una respuesta inadecuada a dosis normales. Las mayores causas de ineficacia de la insulina son:

- Insulina inactiva
- Insulina diluida
- Técnica inapropiada de administración
- Dosis inadecuada
- Frecuencia de administración inadecuada
- Anticuerpos contra la insulina
- Malabsorción
- Enfermedades: hiperadrenocorticismo (perros > gatos), acromegalia (gatos), infecciones, hipotiroidismo (perros), hipertiroidismo (gatos), insuficiencia renal, hepática y cardiaca, glucagonoma (perros), feocromocitoma, inflamación crónica (en especial pancreatitis), obesidad mórbida, hiperlipidemia y neoplasias (entre otras)

Puntos clave en el metabolismo de los carnívoros

Los gatos tienen necesidad obligada de aminoácidos y proteínas provenientes de la dieta; no tienen la capacidad de regular el ciclo de la urea y las transaminasas (enzimas utilizadas para convertir las proteínas en energía). La utilización de energía proveniente de CHO es ineficiente; carecen de amilasa salival, tienen cantidad reducida de amilasa y disacaridasa intestinal y no tienen fructocinasa (metabólicamente no utilizan la fructosa). Sin importar que tengan energía proveniente de carbohidratos, los gatos convierten las proteínas en energía. Las enzimas hepáticas encargadas de convertir la glucosa posprandial en energía son deficientes.

Función de la amilina en el gato

La amilina es el principal constituyente del depósito amiloide en el páncreas. Es cosecretada con la insulina por las células beta. Se cree que tiene un efecto regulador posprandial. Su acumulación tiene un efecto citotóxico para las células que la secretan, por lo que al haber destrucción de células hay también descenso de la secreción de insulina.

Diabetes en perros

La diabetes mellitus es una endocrinopatía canina común. Existen variantes de ésta, pero la más común en perros es la insulinodependiente. La administración de insulina es importante, pero el manejo de la dieta es esencial; para ello deben tomarse en cuenta ingredientes y frecuencia de alimentación.

Fibra dietética

La fibra es el componente dietético que recibe más atención en pacientes diabéticos. En el pasado se consideraba que no tenía ningún valor nutricional. Actualmente se sabe que se refiere a células no digestibles de plantas y que incluye polisacáridos. La fibra se clasifica dependiendo de varios criterios: función, solubilidad y fermentabilidad. Es un componente de la dieta de gran utilidad en el manejo de pacientes diabéticos. El empleo de grandes cantidades de fibra se asocia con diferentes tipos de problemas; las dietas con gran cantidad de fibra insoluble mejoran la condición de animales diabéticos, pero se asocian con alta producción de heces, lo cual es desagradable para los propietarios, además de que induce a los animales a que aumenten su consumo de alimento.

Mientras que la restricción de carbohidratos es benéfica en gatos con diabetes, en perros aún no se ha confirmado. La combinación de fibra soluble e insoluble en la dieta se asocia con un mejor control de la glucemia en perros enfermos.

Frecuencia de alimentación

Aunque no se es práctico, se recomienda proporcionar poco alimento varias veces al día, ya que mantiene los niveles de glucemia más constantes. Sin embargo, lo más común es administrar alimentos cada 12 h, lo cual coincide con la administración de insulina.

Otros

Cromo y vanadio influyen en el metabolismo de la insulina. Sin embargo, no se ha demostrado que el picolinato

de cromo o el vanadio tengan algún efecto benéfico en perros.

Diabetes en gatos

La diabetes mellitus es una afección endocrina común en gatos caracterizada por trastorno del metabolismo de carbohidratos, lípidos y grasas. Puede consistir en una deficiencia en la producción de insulina o la incapacidad de ésta de unirse a sus sitios de acción. La deficiencia de insulina permite una producción de glucosa incontrolada. Clínicamente se manifiesta como poliuria, polidipsia y pérdida de peso. Se estimula la liberación de ácidos grasos del tejido adiposo, así como la degradación de aminoácidos. Se clasifica en dos grandes categorías: I (insulinodependiente) y II (insulinoindependiente). La primera se caracteriza por la degeneración de células pancreáticas. En la diabetes tipo II la secreción de insulina se altera y hay resistencia periférica que provoca daño pancreático, principalmente de las células beta y al final hay deficiencia total de insulina. En los estudios histológicos se observa depósito de amiloide en el páncreas.

En la diabetes mellitus tipo I no existen las anormalidades metabólicas que se presentan en la tipo II. En ésta los agentes hipoglucemiantes son útiles al principio, pero con el tiempo se hace necesaria la administración de insulina exógena. En los perros generalmente se presenta la diabetes mellitus tipo I, y en los gatos la tipo II.

El principal objetivo de la terapia es el control adecuado de la glucemia para minimizar los efectos (poliuria, polidipsia, polifagia) así como evitar la ceatoacidosis y mantener el peso corporal. Es una enfermedad difícil de tratar debido a que cada paciente responde de modo distinto a la insulina o a los tiempos de aplicación; cada gato requiere de monitoreo y ajuste de dosis según su reacción. Los agentes hipoglucemiantes de uso oral disminuyen la glucosa hepática circulante y su absorción intestinal, además de que aumentan la sensibilidad a la insulina periférica y su secreción pancreática.

Agentes hipoglucemiantes usados en veterinaria

Sulfonilureas

La principal acción de estos compuestos es incrementar la liberación de insulina por las células beta pancreáticas.

Glipizida

Además de su efecto estimulante de la liberación de insulina, mejora la sensibilidad periférica a ésta, inhibe la gluconeogénesis hepática, aumenta la utilización de la glucosa hepática y disminuye la extracción de insulina.

En gatos, la respuesta es variable. El animal no debe presentar diabetes con cetosis, debe ser de estructura corporal adecuada y estar libre de otro tipo de enfermedades.

Indicaciones y dosis. GATOS: el tratamiento comienza con dosis de 2.5 mg/gato en el alimento durante una a dos semanas según la respuesta. Si el gato responde bien, la dosis se dobla y se reevalúa en cuatro semanas. En caso de presentarse cetonuria, el tratamiento se interrumpe y se administra insulina. Si ocurren vómito o ictericia, el tratamiento debe interrumpirse.

En 12 semanas se espera que mejoren las concentraciones de glucosa sanguínea (<200 mg/dl), con lo cual se suspende el tratamiento con glipizida y se reevalúa en una semana. Si se presenta hiperglucemia se empieza un nuevo tratamiento. La glipizida puede volverse a usar cada vez que se presente hiperglucemia, y se recomienda monitorear cada tres meses.

Efectos adversos. El vómito es el principal efecto no deseado. Pueden presentarse aumento de las enzimas hepáticas, ictericia e hipoglucemia; en algunos gatos el fármaco pierde efecto cuando se administran dosis crecientes. Su uso no es adecuado en gatos con bajo peso, cetosis o problemas hepáticos.

Metales de transición

Éstos son insulinomiméticos. Dosis bajas de 0.2 g/kg/día disminuyen la glucosa sanguínea y atenúan los signos en gatos con diabetes mellitus tipo II. Sin embargo, su uso no es común. Pueden presentarse problemas GI y fallas renales.

Biguanidinas

Metformina

Inhibe la liberación de glucosa hepática y mejora la sensibilidad a la insulina periférica.

Indicaciones y dosis. GATOS: la dosis es de 25-50 mg/gato/día; los resultados no son del todo prometedores, pero si el animal tiene una respuesta adecuada, puede estabilizarse hasta por cinco meses.

Efectos adversos. Entre éstos se incluyen vómito, inapetencia y pérdida de peso.

Inhibidores de la α-glucosidasa

Acarbosa

Altera la absorción intestinal de glucosa al disminuir la absorción de fibra y, por lo tanto, la producción de glucosa a partir del alimento.

Indicaciones y dosis. PERROS: se ha observado que tiene un mejor efecto la combinación de acarbosa con insulina que la insulina sola. Se recomienda en pacientes en los que no se ha logrado el control total de la diabetes. La dosis es de 12.5-25 mg/kg bid junto con el alimento.

Efectos adversos. Incluyen flatulencias y diarrea.

Tiazolidinodionas

Indicaciones y dosis. GATOS: aumentan los sitios de sensibilidad a la insulina al unirse a receptores nuevos llamados receptores gamma activadores-proliferadores de la peroxisoma y se han probado principalmente en esta especie, en animales sanos pero no en diabéticos. Se ha demostrado que disminuyen la concentración de glucosa.

Otros

Glargina

Es totalmente sintética, producida con tecnología de DNA recombinante. Físicamente es una solución acuosa, cristalina y ácida. Al administrarse por vía SC forma depósitos que permiten la liberación y absorción sostenidas. Su uso en gatos parece promisorio, ya que tiene vida media prolongada y su concentración plasmática es predecible.

Indicaciones y dosis. Si además de su administración se hace un manejo dietético, un gato puede estabilizarse en cuatro meses.

La dosis que se ha manejado es de 0.25-0.5 U/kg si las concentraciones de glucosa sanguínea van de <360 mg/dl a >360 mg/dl, respectivamente. Se recomienda hacer un monitoreo de los valores de glucosa sanguínea para establecer la dosis exacta que se requiere, y en caso de detectar hipoglucemia, disminuir la dosis paulatinamente. El sitio de inyección también es importante; por ejemplo, se acostumbra administrarla en la piel del cuello, pero se recomienda la zona lateral de tórax y abdomen, además de rotar los sitios para evitar el desarrollo de fibrosis.

Diabetes transitoria

La glucosa sanguínea elevada por periodos prolongados conduce a una condición clínica llamada glucosa tóxica, la cual afecta la sensibilidad a la glucosa en los receptores beta de las células pancreáticas, las cuales simplemente dejan de producir insulina. El resultado final es diabetes mellitus, que es reversible una vez que se elimina el factor que afecta la sensibilidad.

Inmunomodulación



Este capítulo comprende:

Definiciones

La inmunidad es la función o conjunto de acciones mediante las cuales el organismo a través del sistema inmunitario se protege de los diferentes microorganismos o parásitos que causan enfermedad; sin embargo, en ocasiones el sistema inmunitario genera reacciones excesivas o contrarias a la homeostasis sin razón aparente (p. ej., lupus, pénfigo, etc.) o en respuesta a agentes no causantes de enfermedad. La sustancia capaz de inducir inmunidad se denomina antígeno (Ag); las células y las sustancias del organismo que confieren la inmunidad constituyen el sistema inmunitario, y su actividad coordinada proporciona inmunidad; un estado de defensa se denomina respuesta inmunitaria o inmunorreacción.

Fases de la respuesta inmunitaria

El mecanismo por el cual el sistema inmunitario reacciona ante la amplia gama de antígenos que ingresan al organismo y la manera en que intenta destruirlos son prácticamente los mismos en todos los vertebrados, independientemente de su naturaleza, aunque existan variaciones en el tipo de células y sustancias inmunitarias que predominan en las diferentes fases de la respuesta.

Primero, al ingresar un antígeno induce reacciones del sistema inmunitario. Esto constituye la inmunidad innata, que se refiere al ataque contra el agente agresor por una primera línea defensiva con capacidad destructora, constituida por neutrófilos, macrófagos, células citolíticas o "asesinas", linfocitos productores de citocinas naturales y proteínas diversas como las defensinas de sistema del complemento. Estos elementos se activan y actúan de manera local al detectar la presencia de invasores químicamente distintos de los componentes normales de los organismos superiores.

Después sobreviene la inmunidad específica, que se compone de tres fases: un proceso de identificación del antígeno o fase de reconocimiento, una reacción en cadena de amplificación de la capacidad defensiva o fase de activación y la destrucción del agresor o fase efectora.

La comunicación entre las células se lleva a cabo a través de los llamados mediadores del sistema inmunitario, entre los que destacan las citocinas, moléculas proteínicas con funciones de regulación de la respuesta inmunitaria y de actividad efectora (proinflamatoria).

Fase de reconocimiento

Los organismos superiores han desarrollado un excelente sistema de discriminación entre las estructuras propias del organismo y las ajenas. Este sistema da una gran especificidad a la respuesta inmunitaria, y por tanto permite disminuir el daño que el sistema inmunitario causa a los tejidos propios y lo capacita para elaborar una respuesta que optimiza la destrucción del antígeno. Este reconocimiento se produce debido a que en el organismo existen multitud de clones de linfocitos T y B, que disponen de receptores en su superficie capaces de identificar cientos de millones de determinantes antigénicos distintos. Los receptores de reconocimiento antigénico son receptores TCR en los linfocitos T y anticuerpos de superficie (BCR) en los linfocitos B. Los linfocitos rastrean el organismo y se sitúan en lugares estratégicos para detectar la presencia de estos determinantes antigénicos. Los antígenos interactúan con el receptor de alguno de los clones linfocíticos y los activan; estos antígenos se pueden localizar extracelularmente (para atacar, p. ej., bacterias extracelulares) e inducir la inmunidad humoral, o estar dentro de una célula del huésped (virus, bacterias intracelulares) e inducir la inmunidad celular.

Existen tres poblaciones celulares capaces de reconocer un antígeno: dos de ellas son linfocitos T o células T (clasificados como CD_4 y CD_8), que participan en la inmunidad celular, y la tercera son los linfocitos B o células B, que desencadenan la inmunidad humoral.

Fase de activación

Tras el reconocimiento del antígeno se produce la activación linfocítica. La activación supone la proliferación y diferenciación de uno o varios de los tres clones de linfocitos específicos. Una característica común a la activación de cualquier linfocito es que requiere al menos dos señales inductoras: la del antígeno por un lado y otra que procede predominantemente de los mismos linfocitos T. Éstos son, por lo tanto, células clave para la activación de cualquiera de las tres poblaciones de linfocitos específicos, puesto que también contribuyen a la activación de los linfocitos Tc y de los linfocitos B. Gran parte de esta activación se genera por mensajes a través de las citocinas, por ejemplo la interleucina 2 (IL-2). Ésta ejerce un efecto autocrino, pues actúa sobre las propias células productoras e induce su proliferación y diferenciación. Además, la IL-2 y otras citocinas generadas por los linfocitos T activados son las responsables de la activación de otras células T (Tc) y de los linfocitos B. Conviene destacar asimismo al interferón gamma (IFN-γ), que participa también en la activación de linfocitos T y B. Por último, la IL-1 producida por los macrófagos durante la presentación de antígeno contribuye a la activación de las células T.

Fase efectora

En la fase efectora, los linfocitos ya diferenciados promueven la destrucción del antígeno. La eliminación del antí-

geno se produce mediante diversos mecanismos en función del tipo de inmunidad (humoral o celular) y del tipo de célula T activada. Las células plasmáticas producen y liberan anticuerpos específicos de antígeno (factores humorales) que, junto con la acción de mediadores inmunitarios, activan su destrucción por los macrófagos y el sistema del complemento. Las células Tc son capaces, por sí solas, de lisar las células portadoras del antígeno en cuestión. Los linfocitos T, una vez activados, producen citocinas que activan a su vez elementos destructores del antígeno.

Fármacos inmunomoduladores

Las sustancias inmunomoduladoras son fármacos que tienen la capacidad de mejorar o disminuir las funciones del sistema inmunitario; pueden ser *inmunoestimulantes* o *inmunodepresores.* Los primeros se utilizan para favorecer la respuesta en enfermedades infecciosas, tumores, inmunodeficiencias primarias y secundarias, fallo en las transferencias de anticuerpos (calostro) y en muchos otros casos. Los fármacos inmunosupresores están indicados para mitigar la respuesta inmunitaria en caso de rechazo de órganos trasplantados, enfermedades autoinmunitarias (pénfigo, lupus eritematoso, escleroderma, etc.), dermatitis atópica, alergias y otras enfermedades inmunomediadas, como el pannus, la queratoconjuntivitis seca, etcétera.

La inmunoestimulación se requiere cuando a pesar de funcionar con normalidad, la actividad natural del sistema inmunitario no es suficiente para reducir la carga infectiva (infecciones recurrentes) o cuando puede considerarse una medida terapéutica coadyuvante (como en la terapia del cáncer) para restituir el potencial del sistema inmunitario. Existe un campo dinámico de investigación experimental para encontrar inmunomoduladores químicos.

Fármacos inmunoestimulantes

Productos bacterianos y fúngicos

Se considera que las bacterias, los hongos y sus derivados son inmunoestimulantes naturales y se les atribuye la capacidad de inducir la actividad del sistema inmunitario. Se utilizan a menudo como coadyuvantes de otras modalidades terapéuticas y por supuesto en la vacunación (cuadro 59-1).

Cuadro 59-1. Algunos productos obtenidos de microorganismos y su efecto farmacológico

Familia	Fármaco	Efecto farmacológico
Productos bacterianos y fúngicos	Bacilo de Calmette-Guérin (BCG) Muranildipéptido (MDP) L-MTP-PE Lipopolisacáridos (LPS) Especies de *Propionibacterium* Glucanos	APC (macrófagos), células NK y linfocitos B Activa macrófagos (APC y fagocitosis) Activa macrófagos (APC y fagocitosis) Activa macrófagos y linfocitos B APC, fagocitosis, activa linfocitos Tc y B Fagocitosis
Factores tímicos	Timosinas	Maduración de timocitos a linfocitos T
Fármacos sintéticos	Levamisol Isoprinosina	Maduración y actividad de linfocitos T, fagocitosis y quimiotaxis Proliferación de linfocitos T; actividad de Th, Tc, NK, fagocitosis y quimiotaxis
Anticuerpos policlonales	Anticuerpos específicos	Desencadenan la fase efectora de la inmunidad específica contra varios antígenos
Citocinas recombinantes	Interleucina 2 (IL-2) Interleucina 1 (IL-1) Interleucina 12 (IL-12) Interferón gamma (IFN-γ)	Activa linfocitos Th (proliferación), Tc (lisis) y B Activa linfocitos Th Proliferación de monocitos Activa macrófagos, linfocitos y células NK, aumenta la expresión de MHC II
Anticuerpos monoclonales	Anticuerpos específicos	Desencadenan la fase efectora de la inmunidad específica contra un antígeno (p. ej., tumoral)
Vacunas	Antígenos	Desencadenan la inmunidad específica (fases de reconocimiento, activación y efectora)
Factor estimulante de colonias de granulocitos		

Inmunoestimulantes sintéticos

Levamisol. Es un antiparasitario de amplio espectro con actividad inmunomoduladora. Se le ha utilizado en casos de inmunosupresión inducida por dexametasona en bovinos. En dosis de 1-2.5 mg/kg, incrementó de manera significativa la respuesta blastogénica de los linfocitos a mitógenos en bovinos tratados con dexametasona.

Al igual que las hormonas tímicas, el levamisol induce la maduración de los linfocitos T. Además, restablece la actividad de los linfocitos T y de los fagocitos (quimiotaxis y fagocitosis). También se ha descrito la capacidad del levamisol de inducir un incremento del contenido de inmunoglobulinas en el calostro de las yeguas y vacas tratadas con dosis bajas pero por largos periodos (p. ej., 1 mg/kg VO por 15-30 días). El levamisol fue el primer agente químico que se descubrió que ejerce un efecto inmunomodulador en varias especies, a nivel de células T y macrófogos. Su eficacia depende de la dosis, la enfermedad y la inmunocompetencia del huésped. Parece ser que el incremento en la actividad inmunitaria ocurre en las células cuya función se encuentra alterada; sin embargo, no afecta la respuesta inmunitaria primaria a la vacunación ni altera los mecanismos innatos de inmunidad.

El levamisol en dosis de 1.25-5 mg/kg induce inmunoestimulación contra coccidios en pollos de tres semanas pero no en los de seis semanas. Su aplicación vía SC en dosis de 2-5 mg/kg incrementó la estimulación inducida por fitohemaglutinina de los linfocitos de la sangre periférica en pollos de 5-12 semanas. En cerdos se ha sugerido que el levamisol estimula el desarrollo de células T. En bovinos, reduce en grado significativo la fiebre de embarque, incluso con una sola dosis. *In vitro*, el levamisol incrementa la blastogénesis de los linfocitos inducida por mitógenos. Se sabe también que activa los macrófagos de la glándula mamaria *in vitro*. Se informa asimismo de una reducción significativa en la incidencia de mastitis bovina (9.6 contra 3.7%), muertes fetales (24.8 contra 4.8%) y endometritis (24.3 contra 6.4%) con la administración semanal de levamisol (2 mg/kg) por seis semanas durante el periodo seco, aplicando la última inyección dos semanas preparto.

Imotiol. Se ha encontrado que el dietilditiocatomato sódico, o imotiol, restablece la proliferación de los linfocitos T y mejora la producción de interleucina 2 en ratones inmunosuprimidos con ciclofosfamida.

Avridina. Es una amina lipoide que induce la actividad del factor de necrosis tumoral en ratones y seres humanos. En bovinos, la avridina sola o incluida en liposomas mejora la actividad de linfocitos y neutrófilos en animales normales e invierte la supresión de la función de los neutrófilos en el ganado tratado con dexametasona.

Indometacina. Es un inhibidor irreversible de la ciclooxigenasa (cox-1 sobre todo). En cultivo celular de monocitos de sangre periférica de porcino que contiene linfocitos y monocitos, este analgésico incrementa en más de 30% la respuesta blastogénica al PHA.

Derivados del ácido ascórbico. En bovinos, el ácido ascórbico en dosis elevadas (20-40 mg/kg) vía SC tiene la tendencia a revertir o prevenir en cierta medida los efectos inmunosupresores de la dexametasona sobre la función de los neutrófilos y macrófagos alveolares. Uno de sus derivados sintéticos es la metilfurelbutirolactona, que induce a los linfocitos responder a la estimulación antigénica o policlonal para producir más linfocinas, incluyendo interferones e interleucinas. También amplifica la producción de anticuerpos en respuesta a antígenos específicos.

Briostatinas. Éstas son un grupo de lactonas macrocíclicas aisladas de ciertos organismos marinos. Tienen efecto citostático para líneas tumorales transformadas *in vitro* y aumentan de manera significativa la síntesis de interleucina 2 e interferón gamma.

Muramil-dipéptido. Estimula al sistema reticuloendotelial e incrementa la resistencia inespecífica a infecciones y tumores.

Isoprinosina. En estudios experimentales, la isoprinosina induce una acción proliferativa de los linfocitos T y parece que este efecto es responsable de su potencial inmunoestimulante. Además, modula la actividad de IL-1 e IL-2 y potencia su producción, así como la quimiotaxis y la fagocitosis por parte de los fagocitos. Estos efectos parecen ser consecuencia de su capacidad de incrementar la producción de RNA y de proteínas (probablemente citocinas) en células del sistema inmunitario afectadas por una infección viral.

Macrólidos. Eritromicina, roxitromicina y claritromicina incrementan de manera significativa el desarrollo de los macrófagos alveolares; la azitromicina y la eritromicina estimulan la fagocitosis, la quimiotaxis y la actividad citocida contra *Candida albicans*, la concentran en los macrófagos alveolares y leucocitos polimorfonucleares y son activos contra el desarrollo bacteriano intracelular.

Aunque se ha informado que la fosamina puede reducir la producción de anticuerpos, es posible que ejerza un efecto positivo sobre fagocitosis, quimiotaxis y lisis bacteriana. Asimismo, cefotaxima y ofloxacina inducen un incremento de la actividad de los macrófagos alveolares.

Cuando existen problemas de mastitis es común utilizar fármacos que inhiben la respuesta inflamatoria (glucocorticoides) a través, en parte, de un decremento de la actividad de los neutrófilos. Sin embargo, cuando se utili-

zan agentes antiinflamatorios no esteroideos como ácido acetilsalicílico y flunixina producen un incremento en la fagocitosis aun a concentraciones elevadas. Estos efectos estimulantes de la fagocitosis se han atribuido a inhibición de la producción de prostaglandinas, ya que éstas ejercen un efecto inhibitorio sobre la fagocitosis, por lo que cuando son inhibidas se evita el efecto antifagocítico.

Uno de los problemas principales en el tratamiento antimicrobiano de las mastitis en los bovinos es que algunos antibacterianos son moderadamente eficaces y requieren un tiempo prolongado de retiro para no dejar residuos. La ineficacia de los antibacterianos está relacionada, en parte, con la capacidad de supervivencia de las bacterias en células fagocíticas o en células accesorias de la glándula mamaria. Sin embargo, se ha utilizado otro grupo de sustancias inmunomoduladoras como las citocinas para coadyuvar la acción de los antibacterianos empleados en el tratamiento de la mastitis, ya que activan las células fagocíticas contra las infecciones, por ejemplo las causadas por *S. aureus.*

Existe una gran variedad de enfoques experimentales destinados a mejorar la respuesta inmunitaria. De hecho, la industria farmacéutica mundial está más dedicada a encontrar inmunoestimulantes de gran potencia que a la búsqueda de nuevos antimicrobianos. Esto permite visualizar lo importante que puede ser para su efecto clínico ponderar las capacidades inmunomoduladoras de los antimicrobianos. Debe recordarse que se ha señalado que aunque muchos antimicrobianos curen una enfermedad, pueden hacer más susceptibles a los animales a otros agentes infecciosos posteriores.

Factor estimulante de colonias de granulocitos-acemanano

Es un inmunoestimulante que se usa en las siguientes dosis en perros y gatos:

- 1 mg/kg semanal IP por más de seis semanas, seguido de inyecciones mensuales por un año.
- En casos de fibrosarcoma: 2 mg intratumoral. Se recomienda administrarlo por seis semanas antes de la cirugía. La extracción del tumor deberá realizarse en la cuarta a séptima semanas, y después se iniciará el tratamiento de radiación.

Fármacos inmunosupresores

Dada la relevancia de los linfocitos T en la fase de inducción de la respuesta inmunitaria, el fomentar farmacológicamente su actividad supone un método de inmunoestimulación, bloquearla supone una estrategia inmunosupresora y a menudo se requiere modular la respuesta inmunitaria de los animales. La gran mayoría de los fármacos inmunosupresores actúan en la fase de activación de la respuesta inmunitaria reduciendo la proliferación de linfocitos mediante uno y otro mecanismos (cuadro 59-2).

Efecto de los antibacterianos sobre el sistema inmunitario

La inmunomodulación se puede considerar una alternativa al uso crónico de antibióticos en pacientes con pioderma recurrente. Para ello, se han utilizado diferentes compuestos como levamisol, cimetidina e interferón alfa, con resultados variables, algunos efectos colaterales y costos elevados. Por otro lado, también se ha empleado el lisado de *Staphylococcus aureus,* el cual se aplica vía SC en dosis de 0.5 ml dos veces/semana durante 10-12 semanas, con respuestas relativamente favorables.

Tacrolimus

En algunas nuevas terapias en dermatología en seres humanos se emplea tacrolimus (macrólido de 23 átomos producido por *Streptomyces tsukabaensis*) por vía oral como un agente inmunosupresor para trasplantes, al igual que la ciclosporina. Se usó primero en el trasplante de hígado y posteriormente en el de otros órganos, y en fechas recientes para el tratamiento de la dermatitis atópica como colirio, en casos de pannus en perros por inhibición de la migración de fibroblastos y decremento de señales inflamatorias. Bloquea la desgranulación de los mastocitos reduciendo las reacciones inflamatorias y alérgicas, y se le ha usado con éxito en alopecia areata y psoriasis. También se ha informado de su eficacia en casos de fístula perianal canina, lupus eritematoso discoide y pénfigo eritematoso.

El tacrolimus suprime los linfocitos T activados al inhibir la calcineurina, además de inhibir la síntesis de las citocinas proinflamatorias. Se le considera 10-100 veces más potente que la ciclosporina.

Pimecrolimus

Es un derivado ascomicina-macrolactama, de acción semejante al tacrolimus, con menor efecto irritante, pero la misma eficacia.

Imiquimod

Por lo general es de aplicación tópica. Disminuye la tasa de queloides, enfermedades neoplásicas como el carcinoma de células escamosas en gatos, así como la queratosis actínica y la enfermedad de Bowens. Se aplica dos o tres veces por semana. También se utiliza en casos de virus del papiloma canino, herpes felino y sarcoides equino. Puede ser muy irritante.

Azatioprina

Se recomienda en casos de enfermedades autoinmunitarias, y se le considera la última opción en el manejo de la dermatitis atópica.

Cuadro 59-2. Fármacos inmunosupresores; efecto farmacológico

Familia	Fármaco	Efecto farmacológico
Fármacos que se fijan a las inmunofilinas	Ciclosporina A (CsA)	Inhibe la transcripción génica de citocinas (p. ej., IL-2) en linfocitos T (bloquea su proliferación)
	Tacrolimus	Inhibe citocinas de linfocitos T
	Sirolimus	Inhibe citocinas de linfocitos T
Glucocorticoides	Prednisona, dexametasona	Inhiben la transcripción de citocinas en linfocitos T y macrófagos
Citostáticos	Azatioprina	Inhibe la proliferación celular
	Ciclofosfamida	Inhibe la proliferación celular
	Micofenolato de mofetilo	Inhibe la proliferación de linfocitos T y B
	Leflunomida	Inhibe la proliferación celular
Anticuerpos antilinfocito	Anticuerpos policlonales Antitimocíticos	Desencadenan la fase efectora de la inmunidad específica contra linfocitos
Anticuerpos monoclonales	Muromonab (OKT3)	Destruye células CD3+ (linfocitos T)
	Anticitocinas y antirreceptores	Neutralizan o destruyen moléculas del sistema inmunitario
Hiposensibilización	Alergenos	Invierten la respuesta de tipo IgE a IgC (de Th2 a Th1). Disminuyen la reactividad al alergeno

Incrementa la liberación de interleucina 16, de factor de necrosis tumoral alfa, de prostaglandina E_2 y de interferón gamma; incrementa la actividad de los linfocitos T y en particular de las células citolíticas.

Puede ser útil en perros y gatos que presentan fibrosarcoma y están siendo sometidos a tratamientos de cirugía y/o radiación. También ha sido eficaz en el tratamiento de la leucemia viral felina, en la cual incrementa apetito, hematócrito, hemoglobina y número de leucocitos. También se ha usado en gatos para el síndrome de inmunodeficiencia, en dosis de 2 mg/kg vía IM o 100 mg/kg vía oral.

No se ha determinado su cinética, pero siendo un polisacárido extraído de la sábila *Aloe vera* (con aloctina A y aloctina B), es posible que sufra cierto grado de degradación digestiva y sean las fracciones glucosídicas las que se absorban y ejerzan su efecto inmunoestimulante. Éste es su principal efecto, y ya ha sido probado en diversos modelos clínicos y experimentales. Tiene efecto antitumoral y antiviral, induce aumento de la actividad mitogénica de los linfocitos, unión a la alfa 2-macroglobulina humana y activación de complemento por la vía alternativa; promueve el desarrollo celular y posee actividad antiinflamatoria. Se ha visto que aumenta la velocidad de diferenciación de dendritas. Sin embargo, aún no se detalla la secuencia de sucesos que ocurren cuando se utiliza este polisacárido.

En cuanto a sus efectos colaterales, sólo se presenta un malestar pasajero dependiente de la dosis. No se ha informado acerca de interacciones.

Inmunización pasiva mediante anticuerpos

La inmunización pasiva supone la administración de preparados de inmunoglobulinas o anticuerpos (Ac) poliespecíficos o bien de inmunoglobulinas específicas para un determinado patógeno. Los Ac se administran por vía IM o IV y tienen semividas de entre tres y cuatro semanas. La mayor contraindicación de estos preparados es la aparición de reacciones alérgicas y la posible transferencia de microorganismos patógenos al receptor durante su administración. Se han purificado Ac del plasma generados de manera natural contra el virus de la leucemia felina (FeLV). También se han administrado inmunoglobulinas humanas intravenosas (hIVIG) para tratar con cierto éxito la anemia hemolítica autoinmunitaria canina. Se cuenta además con suero antitetánico y anticuerpos contra el parvovirus canino.

Citocinas recombinantes: una nueva forma de inmunoestimulación

Las citocinas recombinantes son el resultado de la producción *in vitro*, mediante la técnica de DNA recombinante, de mediadores proteínicos que pueden ser

idénticos a los sintetizados de manera natural por células del sistema inmunitario durante la inmunorreacción.

Discrasias sanguíneas inmunomediadas

Opciones terapéuticas

Tanto la anemia hemolítica inmunomediada (AHI) como la trombocitopenia inmunomediada (TI) son respuestas de hipersensibilidad tipo 2 en las que el sistema inmunitario señala los eritrocitos o plaquetas respectivamente para su destrucción, más a menudo mediada por la actividad fagocítica mononuclear. En teoría, lo mejor sería la supresión sólo de aquellos aspectos de la inmunidad que causan la destrucción de las células sanguíneas, dejando las otras inmunorreacciones intactas; sin embargo, al momento esto aún no es posible, ya que en la mayoría de los casos estas enfermedades todavía se tratan con agentes inmunosupresores, que suprimen tanto las respuestas benéficas como las dañinas. Además de la inmunosupresión, el tratamiento de la AHI y la TI debe incluir terapia de apoyo y la prevención de complicaciones.

En el caso de la anemia hemolítica autoinmunitaria, el tratamiento estándar incluye aplicación de dosis elevadas de un glucocorticoide de acción intermedia, por ejemplo, prednisolona (2-4 mg/kg/día) en perros; en gatos se requiere del doble de esta dosis. Algunos clínicos recomiendan iniciar la terapia de inmunosupresión con dexametasona, aunque no hay suficiente información al respecto. También se recomienda cambiar la terapia a la vía oral lo más pronto posible.

Índice alfabético

La letra "c" denota cuadro. La letra "f" significa figura. Los números de página en **negrita** indican que el tema se aborda en detalle.

B

C

Ch

D

G

J

K

L

N

O

P

Q

R

S

T

U

V

W

X

Y

Z

La farmacología que se vierte en estas páginas es el producto del compromiso que adquirieron los autores con el lector, intentando establecer un vínculo entre el devenir de la información farmacológica y el quehacer clínico. En este sentido, se han reescrito muchos capítulos, por ejemplo: se revisaron los principios generales de la farmacología; se reescribieron por completo los capítulos referentes a los antimicrobianos, se presentan de una manera totalmente diferente los capítulos de antisépticos y desinfectantes, haciendo énfasis en su uso clínico; se redujo el capítulo de antiparasitarios tratando de hacerlo más pragmático y se incorporan los datos relevantes que permitieron actualizar a los medicamentos que actúan en el sistema nervioso.
Se presentan de manera novedosa también los capítulos de fluidos y electrólitos y la terapia antiinflamatoria. A lo largo del texto, se incluyen nuevos capítulos y subcapítulos, como los referentes a vitaminas desde un punto de vista terapéutico y no nutricional, la farmacología gastrointestinal, el tratamiento de la diabetes, la inmunomodulación y otros. En lo referente a toxicología se hace énfasis en la información sobre reacciones adversas de los fármacos y se abrevió la información sobre toxicología.
En síntesis, el espíritu central que motivó la realización de este tercer esfuerzo de reedición de ***Farmacología veterinaria*** no sólo se basó en una simple compilación de información farmacológica en torno al ejercicio profesional del veterinario; emana de la interacción y retroalimentación que los autores han tenido con sus colegas iberoamericanos a lo largo de casi tres decenios.



The McGraw·Hill Companies



Visite nuestra página WEB
www.mcgraw-hill-educacion.com